

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

0a/242540
Priority DOCUMENT

RECD	15 JUL 1997
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die Klinge Pharma GmbH in München/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue Pyridylalken- und Pyridylalkinsäureamide"

am 20. Juni 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole C 07 D, C 07 F und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 24. Juni 1997

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Faust

Menzeichen: 196 24 659.8

Klinge Pharma GmbH, München
Deutschland

10-96

u6/cs



~~Belegexemplar
nicht abgedeckt werden~~

NEUE PYRIDYLALKEN- und PYRIDYLALKINSÄUREAMIDE

Die Erfindung betrifft neue Pyridinverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, sowie deren Verwendung, insbesondere bei der Behandlung von Tumorerkrankungen bzw. als Zytostatika oder als Immunsuppressiva.

Es besteht das dringende Bedürfnis, für die zytostatische Therapie neue Arzneistoffe bzw. Arzneimittel bereitzustellen, welche nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern im Gegensatz zu vielen klassischen Cancerostatika verringerte Nebenwirkungen ausüben, wobei ein möglichst breites Spektrum an Tumoren einer Behandlung zugänglich gemacht werden soll. Darüber hinaus sollen wirksame Zytostatika für eine effizientere Therapie bereitgestellt werden. Derartige Wirkstoffe sollen bei den genannten Indikationen auch für eine Kombinationstherapie, sei es in Verbindung mit anderen Zytostatika oder mit Bestrahlung (z.B. Röntgen, radioaktiven Elementen wie Kobalt oder Linearbeschleuniger etc.), mit operativem Vorgehen, Wärmebehandlung usw. hervorragend geeignet sein.

200-016-96

4

etc.), mit operativem Vorgehen, Wärmebehandlung usw. hervorragend geeignet sein.

In diesem Zusammenhang besteht auch ein starkes Bedürfnis, die Tumortherapie mit neuen Stoffen, beispielsweise zur Überwindung oder Vermeidung von Resistenzen, zu bereichern.

Diese Aufgabe wurde in völlig überraschender Weise durch die Bereitstellung der untenstehend definierten Pyridylalkansäureamidderivate erfolgreich gelöst.

Es ist zwar bekannt, daß verschiedene, auf spezifische Weise substituierte Pyridinverbindungen pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen, die jedoch auf völlig verschiedenen Indikationsgebieten liegen.

So werden in EP 0210782 ω -Pyridylalkan- bzw. -alkenamide mit antiallergischer Aktivität beschrieben, welche auf eine 5-Lipoxygenase inhibierende und antihistaminische Wirkung zurückgeführt wird, wobei die Amidkomponente dieser Stoffe einen Piperazin- oder Homopiperazinring enthält und der Pyridinring in 2-, 3- oder 4-Stellung verknüpft sein kann. JP 63.179.869 beschreibt weitere Pyridylamide, ω -Pyridylalkan- und -alkenamide als antiallergisch wirksame Substanzen, die einen substituierten Piperidinring in der Aminkomponente enthalten. Eben solche Stoffe sind in Chem. Pharm. Bull 37, 100-105 (1989), und in J. Med. Chem. 1989, 583-593, mit gleichen Eigenschaften genannt.

Pyridylharnstoffe, Pyridylthioharnstoffe und Pyridylcarbonamide, worin der Amidteil über eine arylsubstituierte Alkylkette mit einem Piperidinring oder Piperazinring verknüpft ist, werden beispielsweise in der EP-A-0 428 434 oder in der EP-A-0 512 902 als Antagonisten des Neurokinin-

20.06.96

5

rezeptors und der Substanz P beschrieben. Darüber hinaus werden in der EP-A-0 479 601 Pyridyl(alkyl)carbonamide, Pyridyl(alkyl)sulfonamide und analoge Harnstoffe, worin der Amidteil über eine Alkylkette mit einem Piperidinring verbunden ist, als Wirkstoffe mit antiarrhythmischen Eigenschaften offenbart.

In der WO 91/15 485 wird die Herstellung von Pyridin-3,5-dicarbonsäureestern und -amiden sowie deren Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen beschrieben. Diese Stoffe unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen untenstehend definierten Stoffen in ganz wesentlichen Strukturmerkmalen, beispielsweise durch die Dicarboxylgruppierung am Pyridinring oder das Fehlen der Kohlenwasserstoffkette zwischen dem Pyridinring und der Amidgruppierung. Noch stärkere Strukturunterschiede weisen die in der WO 89/07 443 offebarten Verbindungen in Form von optisch reinem R(-)-Niguldipin und weiteren analogen Dihydropyridinen mit zytotoxischer Wirksamkeit auf. Im Vergleich zu diesen bekannten Verbindungen weisen die erfindungsgemäßen Stoffe jedoch unerwarteterweise trotz der starken strukturellen Unterschiede eine bessere Wirksamkeit und ein breiteres Wirkpektrum auf.

Die strukturell nächststehenden Stoffe stellen die in der EP-A-0 330 026 beschriebenen Piperidinverbindungen dar. In dieser Publikation wurden jedoch konkret, abgesehen von einer einzigen, weiter untenstehend bezeichneten Verbindung, keine 3-Pyridyldeivate bezeichnet bzw. entsprechend konkrete Beispiele offenbart. Diese bekannten Stoffe zeichnen sich durch eine Anticholinesterase-Wirkung, eine Antiamnese wirkung sowie gegen Hyperkinesie, senile Demenz, Manien und die Alzheimer'sche Krankheit gerichtete Aktivitäten aus.

06-96

4

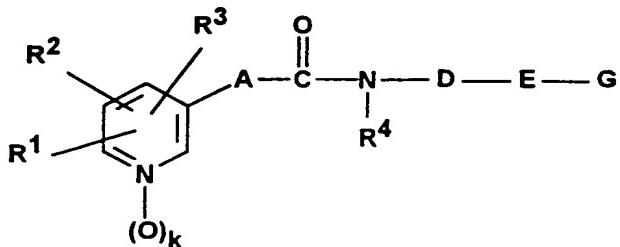
Im Lichte dieses Standes der Technik ist der Befund, wonach die Stoffe gemäß der untenstehend definierten allgemeinen Formel (I) pharmakologische Aktivitäten aufweisen, die sie ganz besonders zur Therapie von Tumorerkrankungen in hervorragender Weise geeignet machen, völlig unerwartet. Genauso überraschend ist der pharmakologische Befund zu bewerten, wonach die erfindungsgemäßen Stoffe neben der zytostatischen Wirksamkeit auch immunsuppressive Eigenschaften aufweisen.

Die pharmakologischen Testergebnisse sowie die konkreten Tumorindikationen und Kombinationsmöglichkeiten werden im letzten Teil der Beschreibung im pharmakologisch-experimentellen Abschnitt im einzelnen dargelegt und erläutert.

10-96

7

Der Gegenstand der Erfindung betrifft deshalb Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin

- R¹ Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Aminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Alkenyloxy, insbesondere C₃-C₆-Alkenyloxy, Alkinyloxy, insbesondere C₃-C₆-Alkinyloxy, Alkanoyloxy, insbesondere C₁-C₇-Alkanoyloxy, Alkoxycarbonyloxy, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy-carbonyloxy, Alkylthio, insbesondere C₁-C₆-Alkylthio, Alkenylthio, insbesondere C₃-C₆-Alkenylthio, Alkinylthio, insbesondere C₃-C₆-Alkinylthio, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl, Cycloalkyloxy, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyloxy, Cycloalkylthio, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkylthio, Alkoxycarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxycarbonyl,

Alkylaminocarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl,

Dialkylaminocarbonyl, insbesondere C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonyl, oder NR⁵R⁶ bedeutet, wobei

R⁵ und

R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff,

Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl,

Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl und

Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl

ausgewählt sind,

R² Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl,
Benzyoxy,
Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl,
Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy oder
Alkanoyloxy, insbesondere C₁-C₇-Alkanoyloxy bedeutet,

wobei R¹ und R², falls sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke bilden, die aus
-(CH₂)₄- und -(CH=CH)₂- und -CH₂O-CR⁷R⁸-O- ausgewählt ist, wobei

R⁷ und

R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R³ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl oder Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl und

- R⁴** Wasserstoff, Hydroxy, Benzyloxy,
Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl,
Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl,
Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl,
Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₆-Cycloalkyl oder
Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy
bedeuten,
- k** 0 oder 1 bedeutet,
- A** Alkenylen, insbesondere C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das
gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Alkyl, insbe-
sondere C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-
C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist,
oder

Alkadienylen mit wenigstens vier C-Atomen, insbesonde-
re C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenfalls durch
C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl ein- oder zwei-
fach substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-
Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, sowie

Ethinyle,
- D** ausgewählt ist aus Alkylen, insbesondere C₁-C₁₀-
Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substitu-
iert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy,
oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy,

20.06.96

8

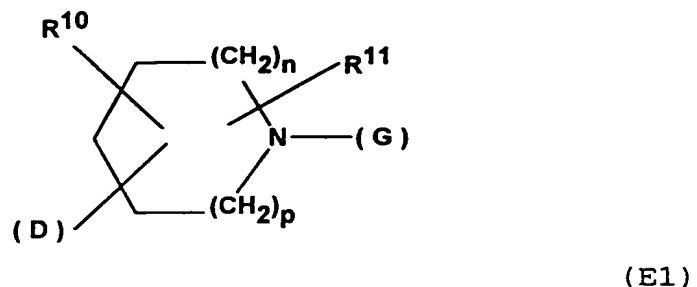
Alkenylen mit mindestens zwei C-Atomen, insbesondere C₂-C₁₀-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

Alkinylen mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₁₀-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, und

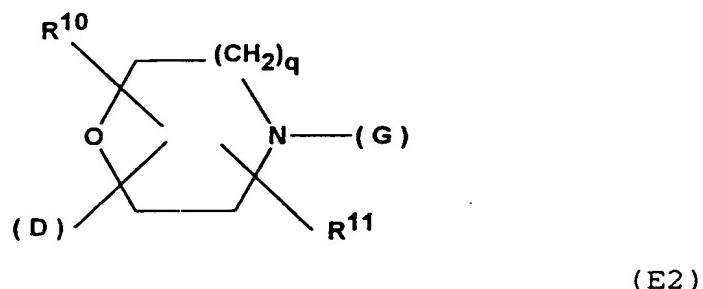
Alkylen, insbesondere C₁-C₁₀-Alkylen, Alkenylen mit mindestens zwei C-Atomen, insbesondere C₂-C₁₀-Alkenylen oder Alkinylen mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₁₀-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methyleneinheiten durch O, S, NR⁹, CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind, wobei

R⁹ aus Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Acyl, insbesondere C₁-C₆-Acyl oder Alkylsulfonyl, insbesondere C₁-C₆-Alkylsulfonyl ausgewählt ist,

E ausgewählt ist aus



oder



wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und

p unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß $n + p \leq 4$ sind und

q 2 oder 3 bedeutet,

R^{10} Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit mindestens zwei C-Atomen, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy carbonyl und

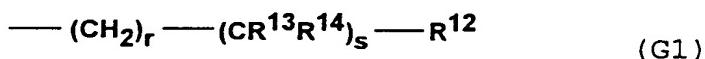
R¹¹ Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe bedeuten, wobei

R¹⁰ und **R¹¹** gegebenenfalls zusammen eine Alkylenbrücke mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, insbesondere C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden,

G aus Wasserstoff,

G1, **G2**, **G3**, **G4** und **G5** ausgewählt ist, wobei

G1 den Rest



darstellt, worin

r eine ganze Zahl von 1 bis 3 oder 0 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Cycloalkyl mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl,

gesättigten, fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können,

20.06.96

13

11

Benzyl oder Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

R¹³ die gleichen Bedeutungen wie R¹² aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist,

R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

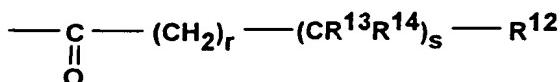
20.06.96. 14

12

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

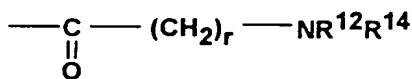
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

G2 die Reste



(G2a)

oder



(G2b)

bedeutet,

wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



70.06.96

15

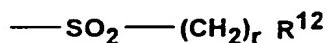
13

auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

G3 den Rest



(G3)

bedeutet und

G4 den Rest



(G4)

bedeutet, wobei

Ar¹ und **Ar²** unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind sowie

20.06.96

16

14

G5 den Rest

-COR¹⁵

(G5)

bedeutet, wobei

R¹⁵ aus Trifluormethyl, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Alkenyloxy, insbesondere C₃-C₆-Alkenyloxy, oder Benzyloxy ausgewählt ist,

wobei etwaige Arylreste bzw. aromatische Ringsysteme in den Substituenten R¹, R², R⁴, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, Ar¹ und Ar² bzw. in dem Ringsystem -NR¹²R¹⁴ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein können, die aus Halogen, Cyano, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, Alkylthio, insbesondere C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, Alkoxycarbonyl, insbesondere C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Monoalkyl-amino, insbesondere Mono-C₁-C₆-alkylamino, Dialkylamino, insbesondere Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und für zwei benachbar-te Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem aus Methy-lendioxy ausgewählt sind,

wobei jeweils die Reste Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Hydroxyl-alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkanoyloxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxycarbonyloxy, Alkylthio, Alkenylthio, Al-kinylthio, Alkylen, Acyl, Alkylsulfonyl, Alkenylen, Alkiny-len, Cycloalkyl, Cycloalkyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkylamino-carbonyl oder Dialkylaminocarbonyl der Substituenten R¹ bis

20.06.96 17

15

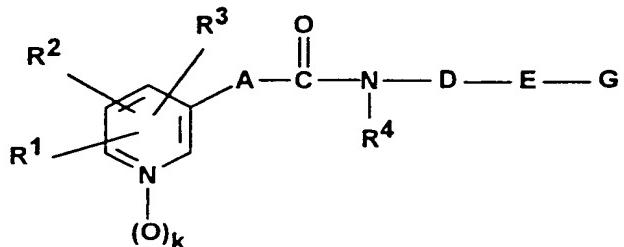
R^{13} je nach deren Struktur 1 bis 2 oder 4, 6, 8, 10 oder 12 C-Atome bzw. 2 oder 3 bis 5, 7, 9, 11 oder 13 bzw. 15 C-Atome oder 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 C-Atome aufweisen können, sowie deren

Stereoisomere bzw. deren Gemische und die pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze

mit Ausnahme von (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

R^1 Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, Benzyloxy, C₁-C₇-Alkanoyloxy, C₂-C₇-Alkoxycarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₆-Alkenylthio, C₃-C₆-Alkinylthio, C₃-C₈-Cycloalkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₁₃-Dialkylamino-

carbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, oder NR⁵R⁶ bedeutet, wobei

R⁵ und

R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl und C₃-C₆-Alkinyt ausgewählt sind,

R² Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyloxy oder C₁-C₇-Alkanoyloxy bedeutet,

wobei R¹ und R², falls sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke bilden, die aus den Brückengliedern -(CH₂)₄- und -(CH=CH)₂- und -CH₂O-CR⁷R⁸-O- ausgewählt ist, wobei

R⁷ und

R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R³ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl und

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyt, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Benzyloxy bedeuten,

k 0 oder 1 bedeutet,

A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder

C_4 - C_6 -Alkadienylen bedeutet, das gegebenenfalls durch C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch C_1 - C_3 -Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, sowie Ethinylen,

D ausgewählt ist aus C_1 - C_{10} -Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, oder C_1 - C_6 -Alkoxy,

C_2 - C_{10} -Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

C_3 - C_{10} -Alkinylene, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C_1 - C_6 -Alkyl, Hydroxy, oder C_1 - C_6 -Alkoxy, und

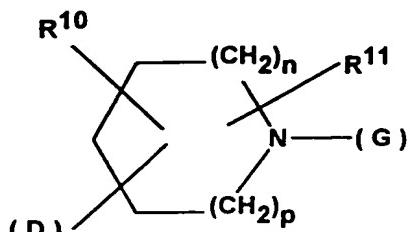
C_1 - C_{10} -Alkylen, C_2 - C_{10} -Alkenylen oder C_3 - C_{10} -Alkinylene, worin jeweils ein bis drei Methyleneneinheiten durch O, S, NR⁹, CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind, wobei

R⁹ aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Alkinyl, C_1 - C_6 -Acyl oder C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl ausgewählt ist,

20-06-96

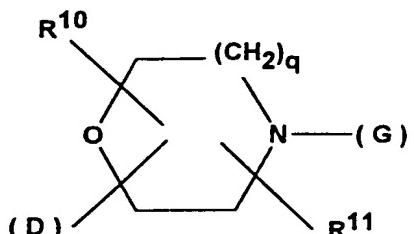
18

E aus



(E1)

oder



(E2)

ausgewählt ist, wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und

p unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß $n + p \leq 4$ sind und

q 2 oder 3 bedeutet,

R^{10} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder C₂-C₇-Alkoxycarbonyl und

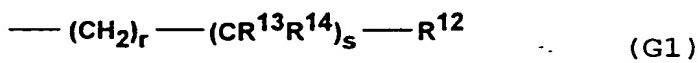
R^{11} Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe bedeuten, wobei

10-06-96

R^{10} und R^{11} gegebenenfalls zusammen eine C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden,

G aus Wasserstoff,
G₁, G₂, G₃, G₄ und G₅ ausgewählt ist, wobei

G₁ den Rest



darstellt, worin

r eine ganze Zahl von 1 bis 3 oder 0 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R^{12} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,

gesättigten, fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können,

Benzyl oder Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aroma-

30.06.96

tischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

R¹³ die gleichen Bedeutungen wie R¹² aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist,

R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S

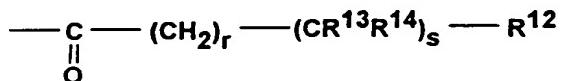
20.06.96

23

21

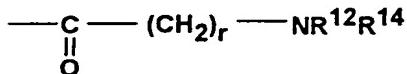
und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylenegruppe erfolgt sein kann,

G2 die Reste



(G2a)

oder



(G2b)

bedeutet,

wobei die Substituenten R¹² und R¹⁴ die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



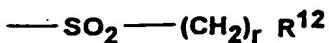
auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

20.06.06

G3 den Rest



(G3)

bedeutet und

G4 den Rest



(G4)

bedeutet, wobei

Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind sowie

G5 den Rest



(G5)

bedeutet, wobei

R^{15} aus Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, oder Benzyloxy ausgewählt ist, und wobei

aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $-\text{NR}^{12}\text{R}^{14}$ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein können, die aus Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, das gegebenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Car-

20.06.96

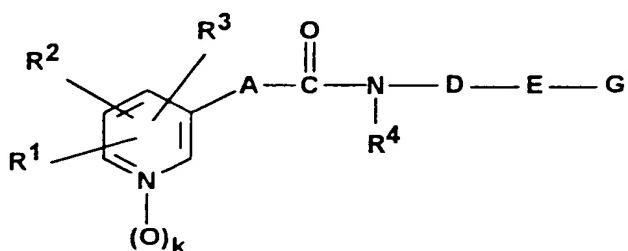
boxy, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und für zwei benachbarte Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem aus Methylendioxy ausgewählt sind,

deren Stereoisomere bzw. deren Gemische und die pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze

mit Ausnahme von (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid.

Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung stellen Verbindungen dar, die sich dadurch auszeichnen, daß die darin bezeichneten Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ sowie A und D in Zusammenhang mit den in den vorstehenden Ansprüchen gegebenen Substitutionen gemäß der Formel (I)



(I)

die folgenden Bedeutungen aufweisen, wonach

Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

20.06.96

C₁-C₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt sein kann und vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopropylmethyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Neopentyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylmethyl- oder eine Hexylgruppe bedeutet,

Alkylen beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Octamethylen, Nonamethylen oder Decamethylen bedeutet,

C₃-C₆-Alkenyl geradkettig oder verzweigt sein kann und vorzugsweise eine Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Pentenyl-, 4-Pentenyl-, 2-Methyl-2-butenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2-Hexenyl-, 5-Hexenyl-, 4-Methyl-3-pentenyl- oder 2,2-Dimethyl-3-butenylgruppe bedeutet,

Alkenylen beispielsweise Ethenylen, Propenylen, Butenylen, Pentenylen, Hexenylen, Hexadienylen, Heptenylen, Octenylen, Nonenylen oder Decenylen bedeutet,

C₃-C₆-Alkinyl geradkettig oder verzweigt sein kann und vorzugsweise eine Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 4-Pentinyl-, 5-Hexinyl- oder 4-Methyl-2-pentinylgruppe bedeutet,

Alkinylen beispielsweise Propinylen, Butinylen, Pentylen, Hexinylen, Heptynen, Octinylen, Noninylen oder Decinylen bedeutet,

C₃-C₈-Cycloalkyl vorzugsweise Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl bedeutet,

C₁-C₆-Hydroxyalkyl eine Hydroxylgruppe in einem der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkylreste enthält, insbesondere in Form der Hydroxymethyl- und Hydroxyethylgruppe, wobei

C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinylloxy jeweils neben dem Sauerstoffatom eine der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- bzw. C₃-C₆-Alkinylgruppen enthalten und die Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, tert-Butoxy-, Allyloxy- und Propargyloxygruppe bevorzugt sind und unter ganz oder teilweise mit Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy beispielsweise Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy zu verstehen ist,

C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₆-Alkenylthio, C₃-C₆-Alkinylthio jeweils neben dem Schwefelatom eine der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkinylgruppen, insbesondere die Methylthio-, Ethylthio-, Isopropylthio- und tert-Butylthiogruppe enthalten,

C₃-C₈-Cycloalkyloxy und **C₃-C₈-Cycloalkylthio** als Cyclopentyloxy- und Cyclopentylthio- bzw. Cylohexyloxy- und Cyclohexylthiogruppen bevorzugt sind,

C₁-C₇-Alkanoyloxygruppen neben dem Sauerstoffatom einen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen enthalten, insbesondere die Acetoxy-, Propionyloxy- und Pivaloyloxygruppe,

C₂-C₇-Alcoxycarbonylgruppen neben der Carbonylgruppe eine der vorstehend erwähnten C₁-C₆-Alkoxygruppen, insbesondere die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Isobutoxycarbonyl- und tert-Butoxycarbonylgruppe enthalten,

C₂-C₇-Alkoxy carbonyloxygruppen neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend erwähnten C₂-C₇-Alkoxy carbonylreste, insbesondere die Methoxycarbonyloxy-, Ethoxycarbonyloxy-, Isopropoxycarbonyloxy-, Isobutoxycarbonyloxy- und tert-Butoxycarbonylgruppe sowie die Allyloxycarbonyloxygruppe enthalten,

C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl und **C₃-C₁₃-Dialkylaminocarbonylgruppen** außer der Carbonylgruppe einen Alkylamino- bzw. Dialkylaminorest enthalten, deren C₁-C₆-Alkylgruppen die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, wobei die Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl- und der Diisopropylaminocarbonylgruppen bevorzugt sind, und unter

Aminogruppen der Formel NR⁵R⁶ außer der unsubstituierten Aminogruppe auch eine der nachstehend erwähnten C₁-C₆-Alkylaminogruppen bzw. Di-(C₁-C₆-alkyl)aminogruppen zu verstehen sind,

C₁-C₆-Alkylamino eine der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkylgruppen enthält, insbesondere in Form der Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino- und die tert-Butylaminogruppe,

Di-(C₁-C₆-alkyl)amino am Stickstoffatom zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkylgruppen trägt, insbesondere in Form der Dimethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Isopropylmethylamino-, Dibutylamino- oder tert-Butylmethylaminogruppe,

C₁-C₆-Acyl den Rest einer aliphatischen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Carbonsäure bedeutet, insbesondere in Form der Formyl-,

Acetyl-, Propionyl-, Acryloyl-, Butyryl-, Isobutyryl-,
Methacryloyl-, Cyclopropylcarbonyl-, Pentanoyl-, Pivaloyl-,
Cyclobutylcarbonyl-, Hexanoyl- und der Dimethylacryloyl-
gruppe,

C₁-C₆-Alkansulfonyl vorzugsweise die Methansulfonyl-,
Ethansulfonyl-, Propansulfonyl-, Butansulfonyl-, Pentansul-
fonyl- und der Hexansulfonylgruppe bedeutet,

gesättigte fünf- bis siebengliedrige Heterocyclen mit ein
oder zwei Heteroatomen, insbesondere Tetrahydrofuryl,
Tetrahydrothienyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperi-
danyl, Hexahydroazepinyl, Piperazinyl, Hexahydrodiazepinyl,
oder Morpholinyl bedeuten,

monocyclische aromatische fünf- oder sechsgliedrige He-
terocyclen mit ein bis drei Heteroatomen, insbesondere Fu-
ryl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadia-
zolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimi-
dinyl oder Triazinyl bedeuten, unter

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder parti-
ell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16
Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring vorzugs-
weise Benzocyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihy-
dronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl,
Anthryl, Dihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl,
Dibenzocycloheptenyl, Dihydribenzocycloheptenyl, Dihydro-
dibenzocyclooctenyl oder Tetrahydribenzocyclooctenyl be-
deuten, wobei unter partiell hydrierten carbocyclischen
Ringsystemen auch deren Mono- oder Dioxo-Derivate, bei-
spielsweise die Reste des Indianons, Tetrалons, Anthrons,
Anthrachinons, Fluorenons, Phenanthrons, Dibenzocyclohepte-

nons, Dihydrodibenzocycloheptenons oder Tetrahydrodibenzocyclooctenons zu verstehen sind, unter

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring beispielsweise Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Benzopyranyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Benzodioxanyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Dihdropyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Dihdropyridobenzoxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl oder Dihdropyridobenzothiazepinyl sind, wobei unter partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen auch deren Mono- oder Dioxo-Derivate bzw. gegebenenfalls deren mögliche Tautomere zu verstehen sind, beispielsweise die Reste des Indolinons, Isatins, Benzoxazolons bzw. seines Tautomeren Hydroxybenzoxazol, des Benzisoxazolons, Benzothiazolons, Benzoisothiazolons und Benzimidazolons bzw. ihrer Tautomeren Hydroxybenzisoxazol, Hydroxybenzothiazol, Hydroxybenzoisothiazol und Hydroxybenzimidazol, des Indazolinons, der Oxazolopyridinone, Thiazolopyridinone, Pyrazolopyridinone und Imidazopyridinonen bzw. ihrer Tautomeren Hydroxyoxazolopyridin, Hydroxythiazolopyridine, Hydroxypyrazolopyridine und Hydroxyimidazopyridine, die Reste des

Chromanons, Chromons, Chinolinons, Dihydrochinolinons, Tetrahydrocarbazolons, Acridons, der Dihydrodibenzoxepinone, Benzocycloheptathiophenone, Dihydrothienobenzothiepinone, Dihydrodibenzothiepinone, Dihydridbenzoazepinone, Benzocycloheptapyridinone, Dihydropyridobenzoxazepinone, Dihydridbenzothiazepinone und der Dihydropyridobenzothiazepinone,

gesättigte oder ungesättigte monocyclische, vier- bis achtgliedrige Heterocyclen, als Gruppierung —NR¹²R¹⁴, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus N und/oder S und/oder O enthalten können, beispielsweise Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, (1H)-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, (1H)-Tetrahydroazepin, Octahydroazocin, Pyrazolidin, Piperazin, Hexahydridiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholin oder Thiomorpholin-1,1-dioxid darstellen,

gesättigte oder ungesättigte bi- oder tricyclische, anellierte oder überbrückte Heterocyclen als Gruppierung —NR¹²R¹⁴, mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder S und/oder O enthalten können, beispielsweise 5-Aza-bicyclo[2.1.1]hexan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroiso-chinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzoxazin, (4H)-Dihydrobenothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, 1,2,3,4-

Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzazepin, (5H)-Octahydrodibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (11H)-Dihydrodibenz[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenz[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenz[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenz[b,f]thiazepin oder (5H)-Tetrahydrodibenzazocin, sowie die übrigen

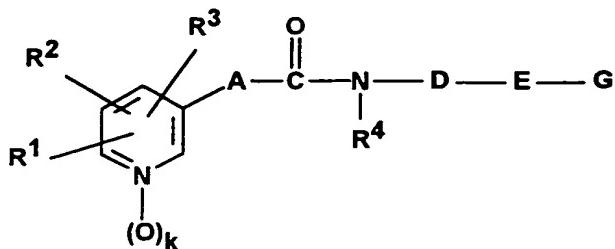
Tautomere im Falle der Substitution des Heterocyclus als solchem oder in einem annelierten Ringsystem durch freie Hydroxy-, Mercapto- und/oder Aminogruppen, und die

Stereoisomeren,

wie gegebenenfalls cis/trans-Isomere, endo/exo-Isomere, optische Isomere wie Enantiomere, Diastereomere als reine Isomere oder in Form von Mischungen bzw. racemischer Gemische sowie die pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, wobei als Additionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren die Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate, als Additionssalze organischer Säuren die Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate bevorzugt sind.

Insbesondere sind erfindungsgemäß Verbindungen bevorzugt, bei denen die in der Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R^1 bedeutet Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Hydroxyalkyl, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Benzyloxy, C_1-C_4 -Alkanoyloxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_2-C_5 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_3-C_9 -Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Pyridyloxy oder NR^5R^6 , wobei

R^5 und

R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_1-C_6 -Alkyl,

R^2 bedeutet Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, Trifluormethyl oder Hydroxy, wobei

R^1 und R^2 , falls sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke bilden, die aus der Gruppe der Brückenglieder - $(CH_2)_4$ - und - $(CH=CH)_2$ - und - $CH_2O-CR^7R^8-O-$ ausgewählt sind, wobei

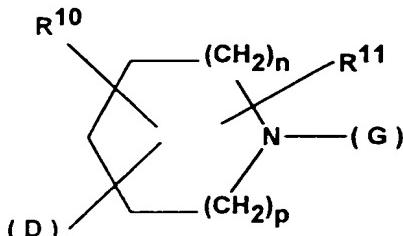
- R⁷ und
- R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl bedeuten können,
- R³ ist aus Wasserstoff, Halogen und C₁-C₆-Alkyl und
- R⁴ ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy ausgewählt,
- k bedeutet 0 oder 1,
- A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder
- C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder
- 1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor oder Cyan substituiert ist, sowie
- Ethinylene,
- D ist aus C₁-C₁₀-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy substituiert ist,
- C₂-C₁₀-Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann oder

C_3-C_{10} -Alkinylen ausgewählt, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1-C_3 -Alkyl oder Hydroxy substituiert ist, sowie

aus C_1-C_{10} -Alkylen, C_2-C_{10} -Alkenylen oder C_3-C_{10} -Alkinylen ausgewählt sein kann, in denen ein bis drei Methyleneneinheiten durch O, S, NR⁹, CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind, wobei

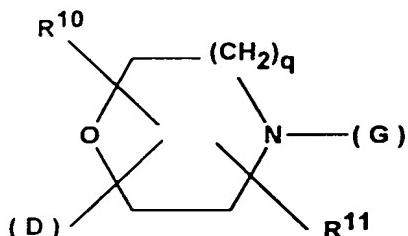
R⁹ Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_6 -Acyl oder Methansulfonyl bedeutet,

E bedeutet



(E1)

oder



(E2)

wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und **p** können unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten, daß **n** + **p** ≤ 4 ist,

q 2 oder 3 bedeutet,

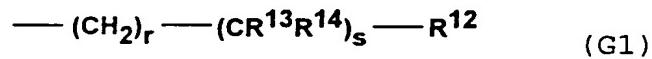
R¹⁰ ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder C₂-C₇-Alkoxy carbonyl ausgewählt und

R¹¹ ist aus Wasserstoff oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe ausgewählt,

G ist aus Wasserstoff

G₁, **G₂**, **G₃**, **G₄** und **G₅** ausgewählt, wobei

G₁ den Rest



darstellt, worin

r 0, 1 oder 2 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² ist ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,

Benzyl, Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

R¹³ weist die gleichen Bedeutungen wie R¹² auf, ist aber davon unabhängig ausgewählt,

R¹⁴ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

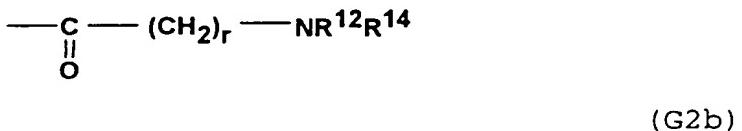
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

G2 ist aus den Resten



und



ausgewählt,

wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung

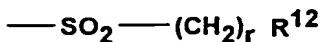


auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

G3 bedeutet den Rest



(G3),

G4 bedeutet den Rest



(G4),

wobei

Ar^1 und

Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind,

G5 bedeutet den Rest



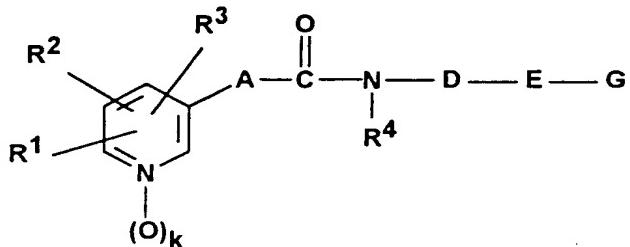
(G5)

wobei

R^{15} Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy oder Benzyloxy bedeutet und

aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ring-
system $-NR^{12}R^{14}$ unabhängig voneinander ein bis zu drei
gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe
Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, C_3-C_8 -
Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, das
gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substi-
tuiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C_1-C_6 -
Alkylthio, Carboxy, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Benzyloxy-
carbonyl, Nitro, Amino, Mono- C_1-C_6 -alkylamino, Di-(C_1 -
 C_6 -alkyl)-amino tragen können, wobei zwei benachbarte
Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem über eine
Methylendioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden
können.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen die in der
Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen auf-
weisen:

R^1 bedeutet Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methyl, Triflu-
ormethyl, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Ethylthio, Methoxy-

carbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Carboxy, und Phenoxy,

R² bedeutet Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Hydroxy,

R³ bedeutet Wasserstoff oder Halogen,

R⁴ ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy ausgewählt,

k bedeutet 0 oder 1,

A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Fluor substituiert ist, oder

C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, sowie

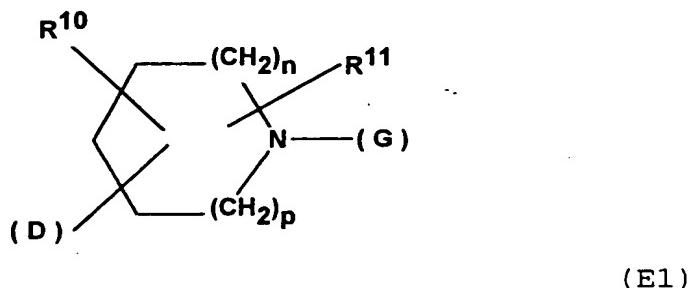
D bedeutet C₁-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist,

C₂-C₈-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

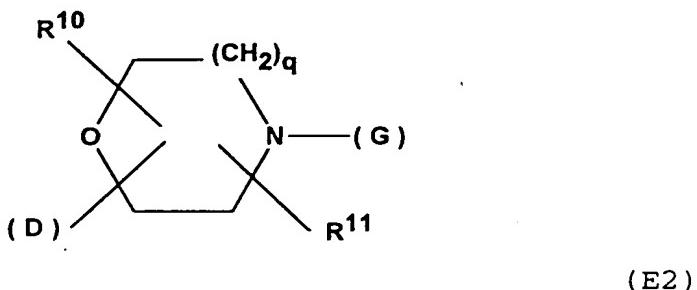
C₃-C₈-Alkinylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist, sowie

C_1 - C_8 -Alkylen, C_2 - C_8 -Alkenylen oder C_3 - C_8 -Alkinylen, in denen ein bis drei Methyleneneinheiten durch O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃), CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind,

E bedeutet



oder



wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

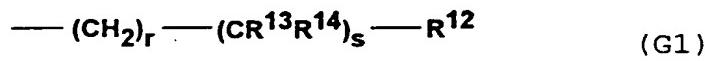
- n und
- p können unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten, daß n + p ≤ 3 ist,
- q bedeutet 2 oder 3,

R¹⁰ ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl und

R¹¹ ist aus Wasserstoff oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe ausgewählt,

G bedeutet Wasserstoff oder
G₁, G₂, G₃, G₄ und G₅, wobei

G₁ den Rest



darstellt, worin

r 0, 1 oder 2 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² ist ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Benzo(cyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Oxotetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Oxodihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Oxodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydrodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocyclooctenyl, Tetrahydrodibenzocyclooctenyl und Oxotetrahydrodibenzocyclooctenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl,

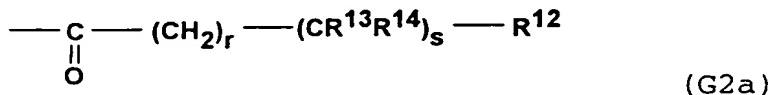
Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl,
Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Imidazothiazolyl,
Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoxazolinyl, Benzisoxazolyl, Oxobenzisoxazolinyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolinyl, Benzimidazolyl, Oxobenzimidazolinyl, Indazolyl, Oxoindazolinyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Oxodihydropyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolyl, Oxo-tetrahydrochinolinyl, Benzodioxanyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Oxodihydrodibenzoxepinyl, Benzo-cycloheptathienyl, Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Oxodihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Oxo-dihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzo-cycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Dihydro-pyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Di-hdropyridobenzoxepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Oxodihydrodibenzoxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl,

R^{13} weist die gleichen Bedeutungen wie R^{12} auf, ist aber davon unabhängig ausgewählt,

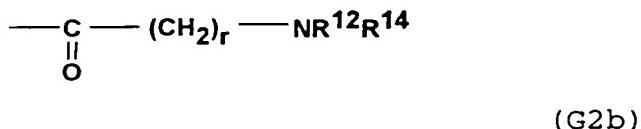
R^{14} ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Benzfuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl,

G2 ist aus den Resten



und



ausgewählt,

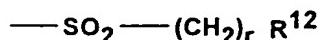
wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



den über das Stickstoffatom verbundenen Ring des Azetidins darstellt, des Pyrrolidins, Piperidins, (1H)Tetrahydropyridins, Hexahydroazepins, (1H)Tetrahydro-

azepins, Octahydroazocins, Pyrazolidins, Piperazins, Hexahydrodiazepins, Morpholins, Hexahydrooxazepins, Thiomorpholins, Thiomorpholin-1,1-dioxids, des 5-Aza-bicyclo[2.1.1]hexans, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptans, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptans, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]-heptans, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octans, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octans, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octans, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonans, des Indolins, Isoindolins, (1H)-Dihydrochinolins, (1H)-Tetrahydrochinolins, (2H)-Tetrahydroisochinolins, (1H)-Tetrahydrochinoxalins, (4H)-Dihydrobenzoxazins, (4H)-Dihydrobenzothiazins, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepins, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepins, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepins, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepins, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepins, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indols, (10H)-Dihydroacridins, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanons, (10H)-Phenoxazins, (10H)-Phenothiazins, (5H)-Dibenzazepins, (5H)-Dihydrodibenzazepins, (5H)-Octahydrodibenzazepins, (5H)-Dihydrodibenzodiazepins, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepins, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepins, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepins, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepins oder (5H)-Tetrahydrodibenzazocins,

G3 bedeutet den Rest



(G3),

G4 bedeutet den Rest



(G4),

wobei

Ar¹ und

Ar² unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind,

G5 bedeutet den Rest

— COR¹⁵

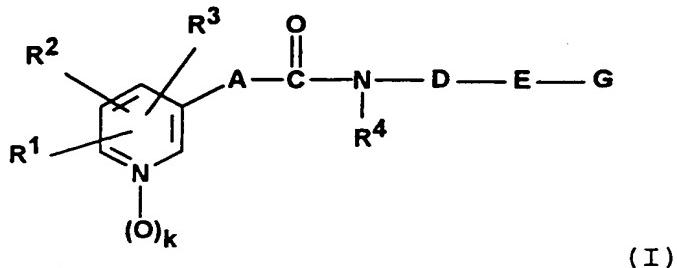
(G5),

wobei

R¹⁵ Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy oder Benzyloxy bedeutet und

aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy, das ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino tragen können, wobei zwei benachbarte Gruppen mit einer Methylendioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung besteht in Verbindungen, die sich dadurch auszeichnen, daß die in der Formel (I)



bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy oder Methoxycarbonyl,

R² bedeutet Wasserstoff oder Halogen,

R³ bedeutet Wasserstoff,

R⁴ ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy ausgewählt,

k bedeutet 0 oder 1,

A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hydroxy oder Fluor substituiert ist, oder

C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen,

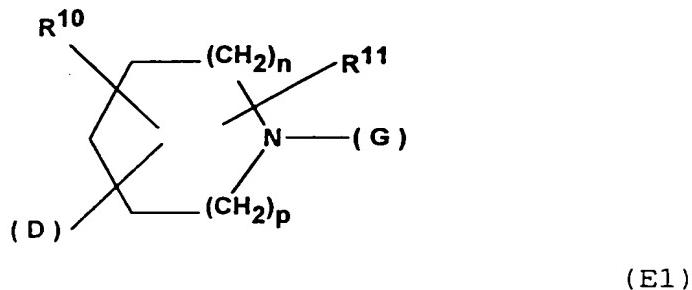
D bedeutet

C_2-C_8 -Alkylen, das gegebenenfalls durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist,

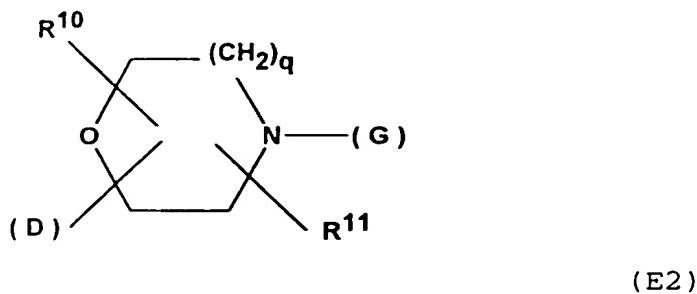
C_2-C_8 -Alkenylen, das gegebenenfalls durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann, oder

C_2-C_8 -Alkylen, C_2-C_8 -Alkenylen, worin ein bis drei Methyleneneinheiten durch O , NH , $N(CH_3)$, $N(COCH_3)$, $N(SO_2CH_3)$ oder CO isoster ersetzt sind,

E ist aus den Resten



oder



ausgewählt, wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und **p** unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß $n + p \leq 3$ ist und

q 2 bedeutet,

R¹⁰ bedeutet Wasserstoff, Methyl oder Hydroxyl und

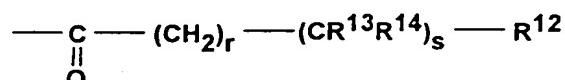
R¹¹ bedeutet Wasserstoff oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe,

G ist aus Wasserstoff, C₃-C₈-Cycloalkyl, Methoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Trifluoracetyl, Diphenylphosphinoyl oder den Resten



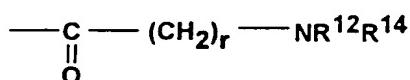
(G1)

und



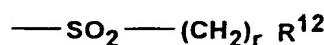
(G2a)

und



(G2b)

und



(G3)

ausgewählt, worin

r 0, 1 oder 2 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

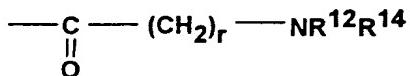
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Oxotetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Oxobenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxo-dihydrodibenzocycloheptenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoxazolinyl, Benzisoxazolyl, Oxobenz-isoxazolinyl, Benzothiazolyl, Oxobenzthiazolinyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolinyl, Benzimidazolyl, Oxobenzimidazolinyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydro-imidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolyl, Oxotetrahydrochinolinyl, Benzodioxanyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Oxotetrahy-

drocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Oxodihydro-acridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Oxodihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Oxodihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Oxo-benzocycloheptapyridyl, Dihdropyridobenzoxepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydronbenzothiazepinyl,

R¹³ bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

R¹⁴ ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl, direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Naphthyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Benzo-furyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl ausgewählt, wobei in der Formel

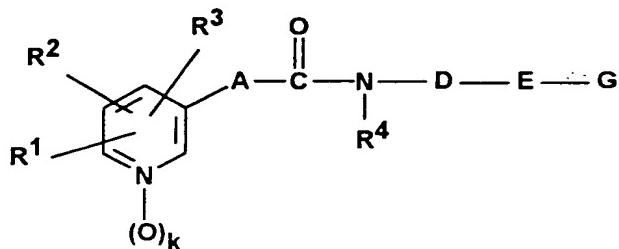


(G2b)

—NR¹²R¹⁴ auch ausgewählt sein kann aus Pyrrolidin, Piperidin, (1H)Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, Octahydroazocin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan, 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan, 8-Azabicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisoquinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzoxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]aze-

pin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (5H)-Dihydrodibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin oder (5H)-Tetrahydrodibenzazocin.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen die in der Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxy,

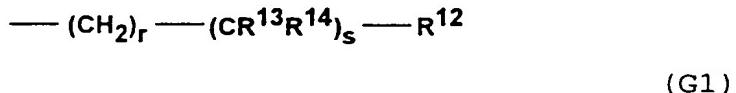
R² und

R³ bedeuten Wasserstoff,

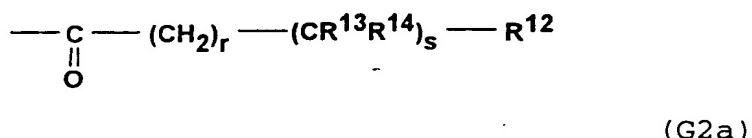
R⁴ bedeutet Wasserstoff oder Hydroxy,

k bedeutet 0 oder 1,

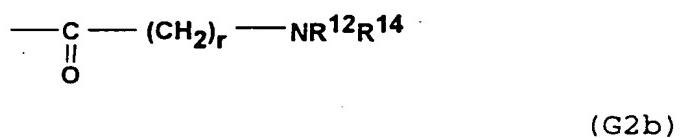
- A ist aus C₂-C₄-Alkenylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, ausgewählt,
- D ist aus C₂-C₆-Alkylen, C₂-C₆-Alkenylen, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann, und C₂-C₆-Alkylen und C₂-C₆-Alkenylen ausgewählt, worin jeweils eine Methyleneinheit durch O, NH, N(CH₃) oder CO oder eine Ethylengruppe durch NH-CO bzw. CO-NH oder eine Propylengruppe durch NH-CO-O bzw. O-CO-NH isoster ersetzt ist,
- E ist aus Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, Morpholin und Hexahydro-1,4-oxazepin ausgewählt, wobei der heterocyclische Ring ggf. benachbart zu dem Stickstoffatom durch eine Oxo-gruppe substituiert sein kann,
- G ist aus Wasserstoff, tert-Butoxycarbonyl, Diphenyl-phosphinoyl, oder einem der Reste



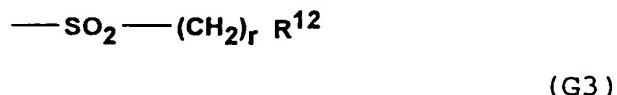
und



und



und



ausgewählt, wobei

r 0 oder 1 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydridibenzocycloheptenyl,

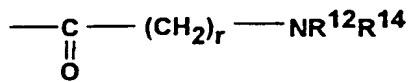
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Oxindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoxazolinyl, Benzothiazolyl, Oxobenzthiazolinyl, Benzimidazolyl, Oxobenzimidazolinyl, Benzofurazanyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolyl, Oxo-tetrahydrochinolinyl, Benzodioxanyl, Chinazolinyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydridibenzothiepinyl, Oxo-dihydrodibenzothiepinyl, Dihydridibenzazepinyl, Oxo-dihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzo-cycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Dihydro-dibenzothiazepinyl,

R¹³ bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

R^{14} bedeutet Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl,

wobei in der Formel



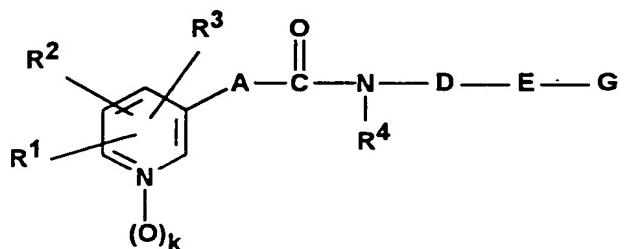
(G2b)

$\text{---NR}^{12}\text{R}^{14}$ ausgewählt sein kann aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Morpholin, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (5H)-Dihydrodibenzazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin oder (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy, das ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Ni-

tro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino tragen kann, wobei zwei benachbarte Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem über eine Methylenedioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

Insbesondere sind Verbindungen bevorzugt, die sich dadurch auszeichnen, daß die in der Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxy,

R² und

R³ bedeuten Wasserstoff,

R⁴ bedeutet Wasserstoff oder Hydroxy,

k bedeutet 0,

A bedeutet Ethenylen (Vinylen) oder 1,3-Butadienylen,

D ist aus C₂-C₆-Alkylen oder C₂-C₆-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

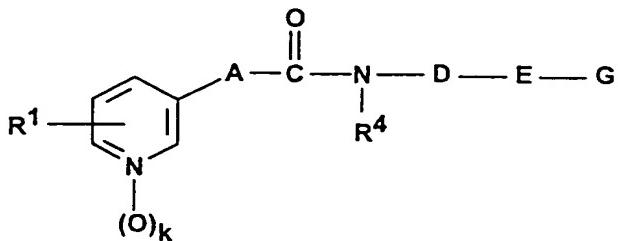
- E ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin oder Morpholin ausgewählt,
- G ist aus Benzyl, Phenethyl, Fluorenylmethyl, Anthrylmethyl, Diphenylmethyl, Fluorenyl oder Dihydrodibenzocycloheptenyl ausgewählt,
- Furylmethyl, Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylmethyl, Benzothienylmethyl, Chinolylmethyl, Phenylthienylmethyl, Phenyl-pyridylmethyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl,
- Acetyl, Pivaloyl, Phenylacetyl, Diphenylacetyl, Diphenylpropionyl, Naphthylacetyl, Benzoyl, Naphthoyl, Anthrylcarbonyl, Oxofluorenylcarbonyl, Oxodihydroanthrylcarbonyl oder Dioxodihydroanthrylcarbonyl,
- Furoyl, Pyridylcarbonyl, Chromonylcarbonyl, Chinalylicarbonyl,
- Naphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonyl, Benzylphenylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-1-carbonyl, Dihydrodibenzazepin-N-carbonyl, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzo[b]azepinyl-N-carbonyl,
- Methansulfonyl, p-Toluolsulfonyl, Naphthylsulfonyl, Chinolinsulfonyl und
- Diphenylphosphinoyl,
- wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl,

Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy, das ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino, wobei zwei benachbarte Gruppen über eine Methylendioxy-brücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

In der folgenden Tabelle 1 sind zur Erläuterung der Erfindung eine Reihe von beispielhaften Verbindungen mit den jeweiligen Substituentenbedeutungen aufgelistet, ohne den Umfang der erfindungsgemäßen Stoffe zu beschränken.

Tabelle 1:

Beispielhafte
erfindungsgemäße
Verbindungen
der Formel (I)



Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
1	H	0	CH=CH	H	
2	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
3	H	0	CH=CH	H	
4	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

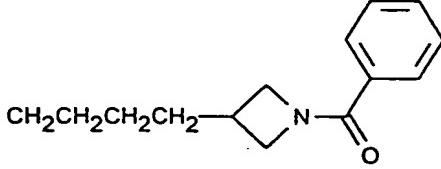
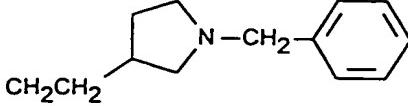
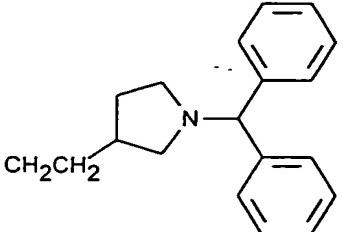
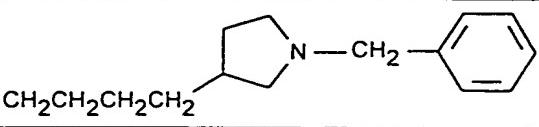
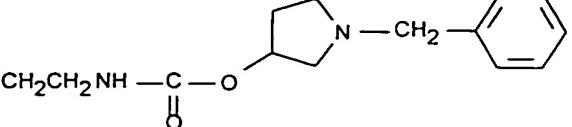
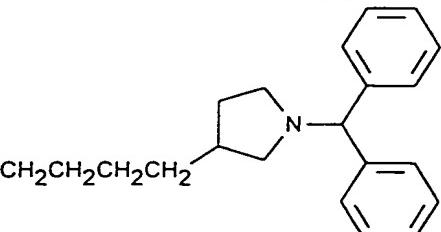
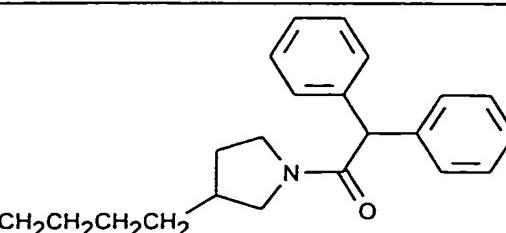
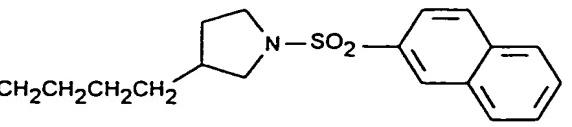
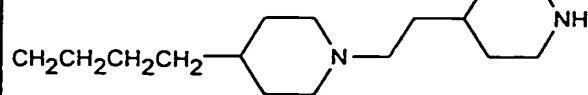
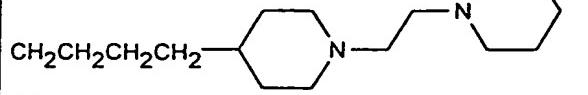
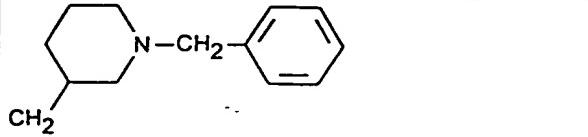
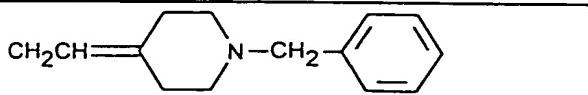
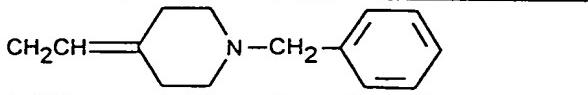
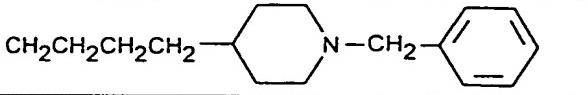
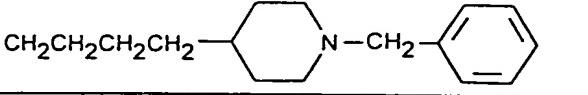
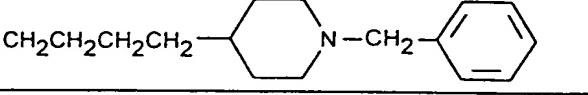
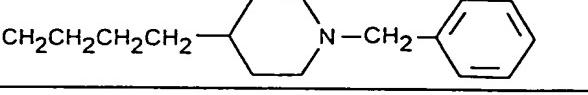
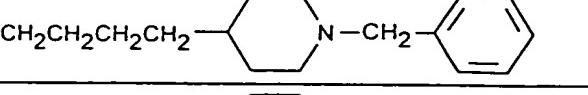
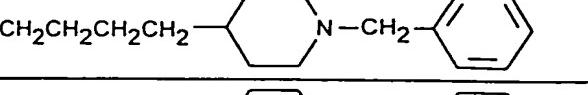
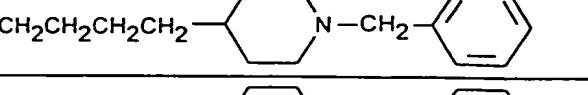
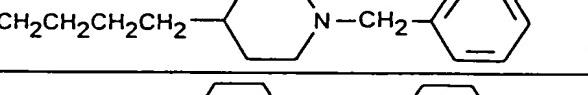
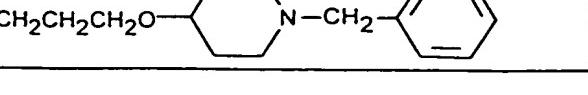
Nr	R'	k	A	R*	D-E-G
5	H	0	CH=CH	H	
6	H	0	CH=CH	H	
7	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
8	H	0	CH=CH(CH2)2	-	
9	H	0	CH=CH	H	
10	H	0	CH=CH	H	
11	H	0	CH=CH	H	
12	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
13	H	0	CH=CH	H	
14	H	0	CH=CH	H	
15	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
16	H	0	CH=CH	H	
17	H	0	CH=CH	H	
18	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
19	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
20	H	0	CH=CH(CH ₂) ₂	H	
21	H	0	CH=CH	H	
22	H	0	CH=C CN	H	
23	H	0	CH=CH	H	
24	H	0	CH=CH	H	
25	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
26	H	0	CH=CH	H	
27	H	0	CH=CH	H	
28	H	0	CH=CH	h	
29	H	0	CH=CH	H	
30	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
31	H	1	CH=CH	H	
32	H	0	CH=CH	OH	
33	H	0	CH=C CN	H	
34	H	0	C≡C	H	
35	H	0	CH=CH(CH ₂) ₂	H	
36	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
37	2-F	0	CH=CH-CH=CH	H	
38	H	0	(CH=CH) ₃	H	
39	H	0	CH=CH	H	

- 6 2 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

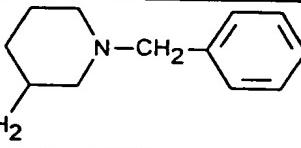
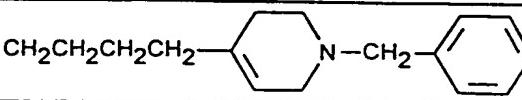
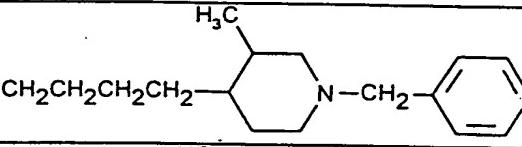
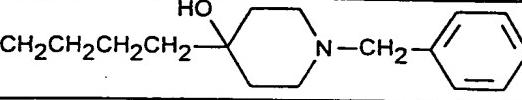
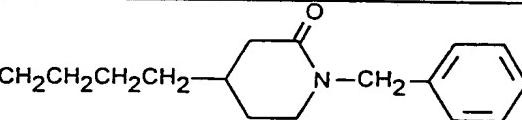
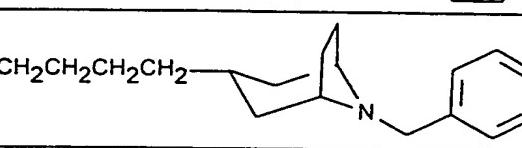
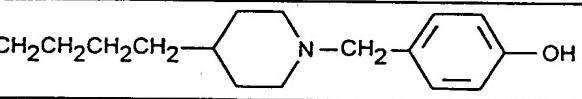
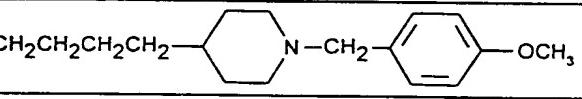
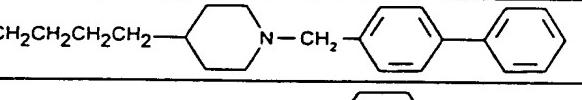
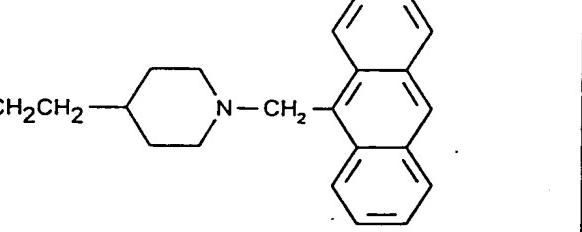
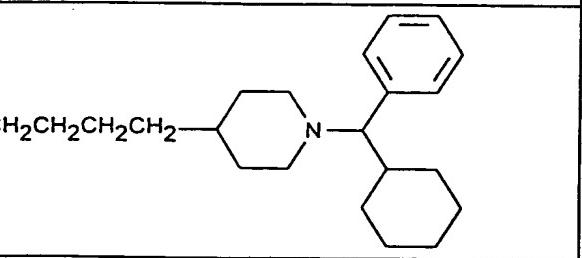
Nr	R'	K	A	R ⁴	D-E-G
40	H	0	CH=CH	H	
41	H	0	CH=CH	H	
42	H	0	CH=CH	H	
43	H	0	CH=CH	H	
44	H	0	CH=CH	H	
45	H	0	CH=CH	H	
46	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
47	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
48	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
49	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
50	H	0	C≡C	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
51	H	0	CH=CH	H	
52	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
53	H	0	CH=CH	H	
54	H	0	CH=CH	H	
55	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
56	H	1	CH=CH	H	
57	H	0	CH=CH(CH ₂) ₂	H	
58	H	0	CH=CHCH ₂ CHF	H	
59	H	0	CH=CH	H	
60	H	0	CH=CH	H	
61	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
62	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

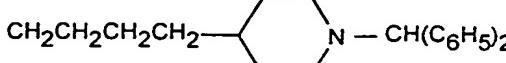
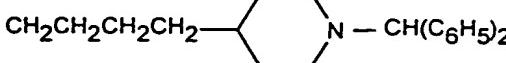
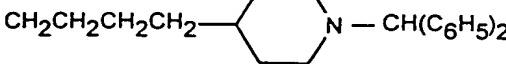
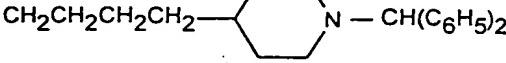
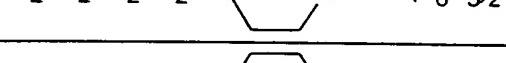
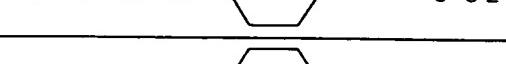
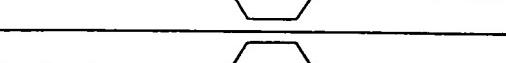
Nr	R'	k	A	R*	D-E-G
63	H	1	CH=CH	H	
64	H	0	CH=CH	OH	
65	H	0	CH=C CN	H	
66	H	0	C≡C	H	
67	H	0	CH=CH(CH ₂) ₂	H	
68	H	0	CH=CHCHCF ₂ OH	H	
69	H	0	(CH ₂) ₂ CH=CH	H	
70	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
71	H	0	CH=CH-CH=CH	CH ₃	
72	2-F	0	CH=CH-CH=CH	H	
73	2-F	0	CH=CH-CH=CH	OH	
74	4-F	0	CH=CH-CH=CH	H	
75	5-F	0	CH=CH-CH=CH	H	
76	6-F	0	CH=CH-CH=CH	H	
77	2-Cl	0	CH=CH-CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

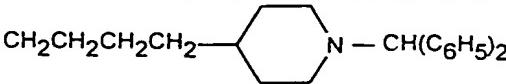
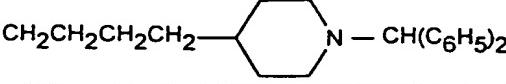
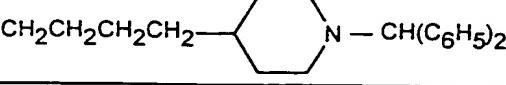
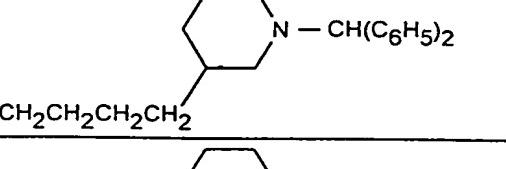
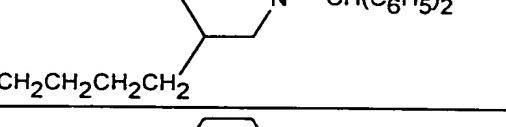
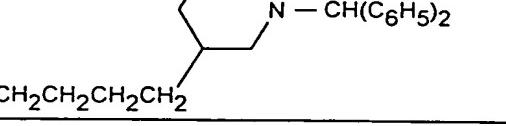
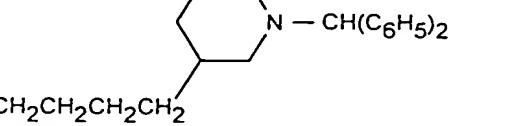
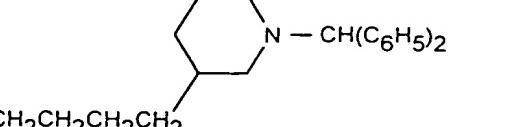
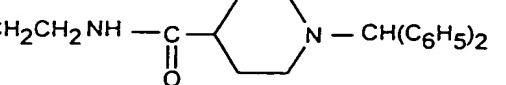
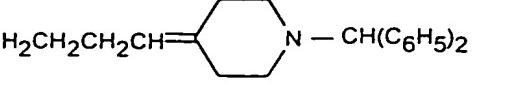
Nr	R'	k	A	R*	D-E-G
78	6-CH ₃	0	CH=CH-CH=CH	H	
79	2-OH	0	CH=CH-CH=CH	H	
80	H	0	(CH=CH) ₃	H	
81	H	0	CH=CH	H	
82	2-F	0	CH=CH	H	
83	5-F	0	CH=CH	H	
84	6-CH ₃ O	0	CH=CH	H	
85	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
86	H	0	CH=CH	H	
87	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
88	H	0	CH=CH	H	
89	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

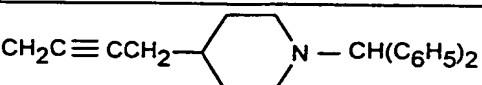
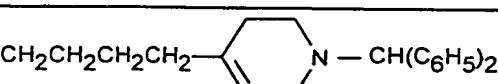
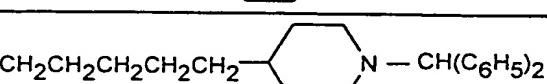
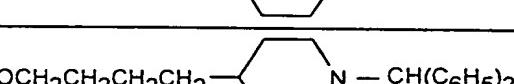
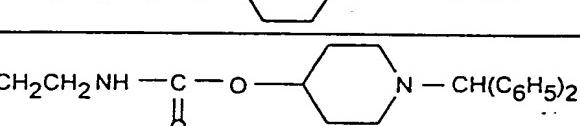
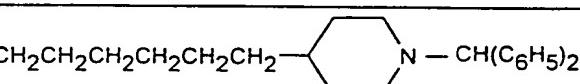
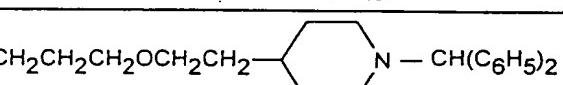
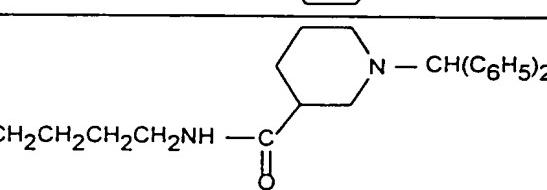
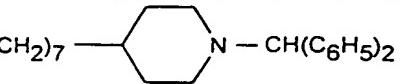
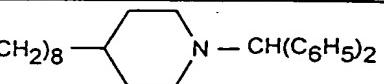
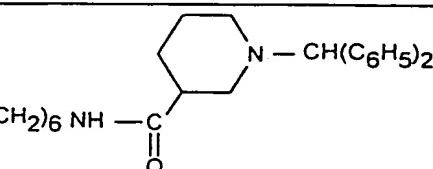
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
90	H	0	CH=CH	H	
91	H	0	CH=CH	H	
92	H	0	CH=CH	H	
93	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
94	H	0	CH=CH	H	
95	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
96	H	0	CH=CH	H	
97	H	0	CH=CH	H	
98	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
99	H	0	CH=CH	H	
100	H	0	CH=CH	H	
101	H	0	CH=CH	H	
102	H	0	CH=CH	H	
103	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

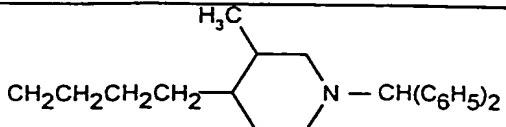
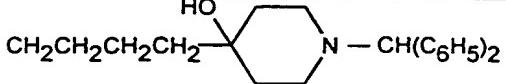
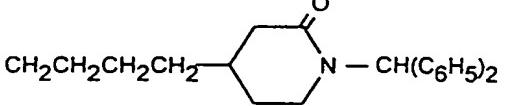
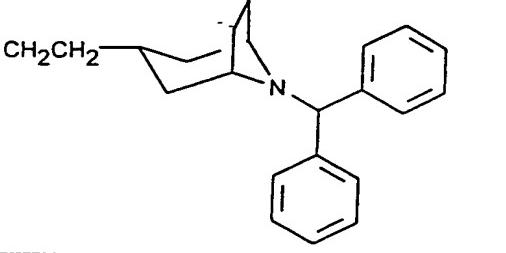
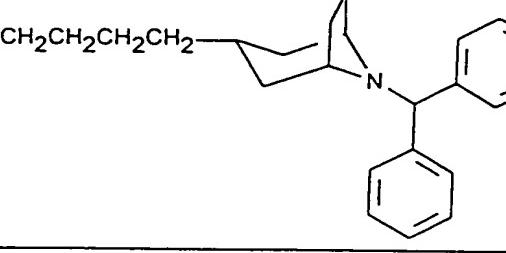
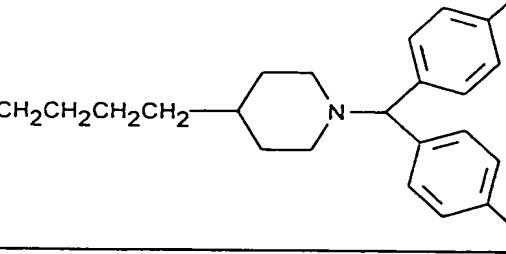
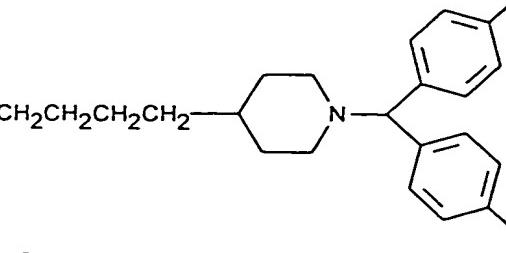
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
104	H	0	CH=CH	H	
105	H	0	CH=CH	H	
106	H	0	CH=CH	H	
107	H	0	CH=CH	H	
108	H	0	CH=CH	H	
109	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
110	H	0	C≡C	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R ¹	K	A	R ⁴	D-E-G
111	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
112	H	0	C≡C	H	
113	H	0	(CH ₂) ₂ CH≡CH	H	
114	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
115	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
116	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

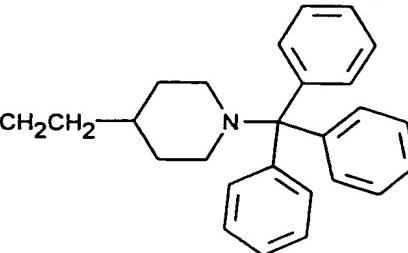
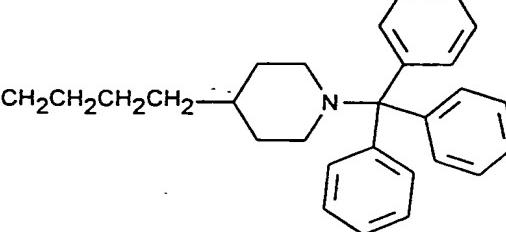
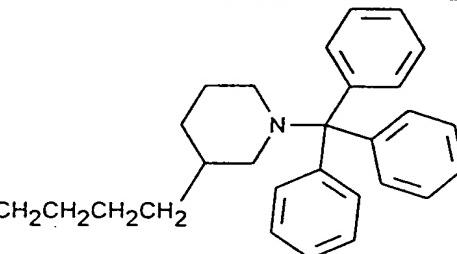
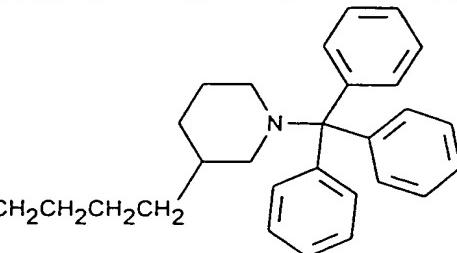
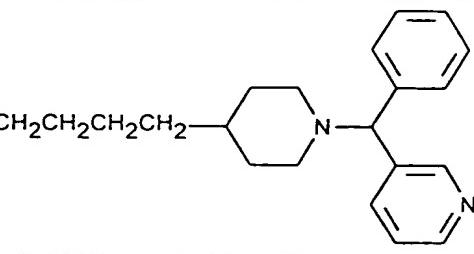
Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
117	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
118	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
119	H	0	CH=CH	H	
120	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
121	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

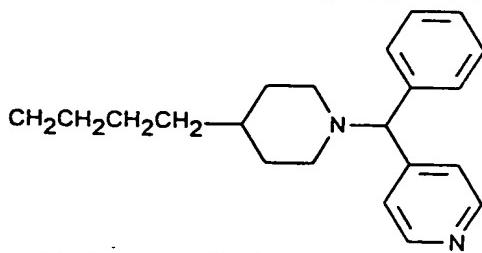
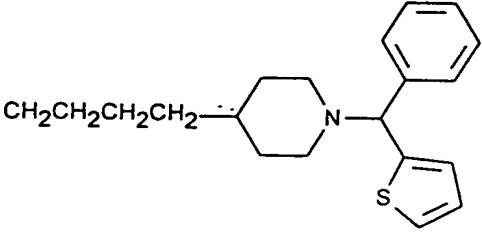
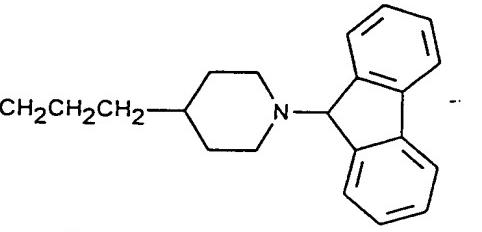
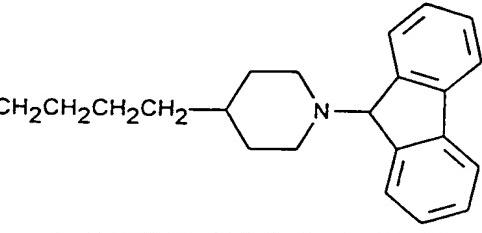
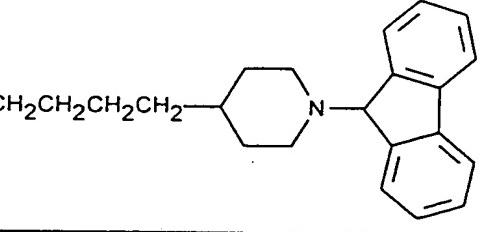
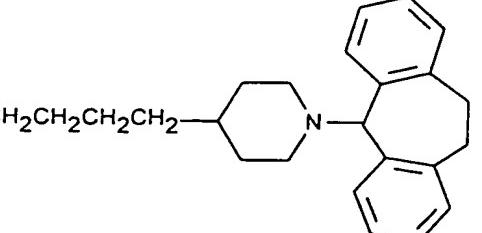
Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
122	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
123	H	0	CH=CH	H	
124	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
125	H	0	CH=C CN	H	
126	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
127	H	0	CH=CHCH ₂ CHF	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

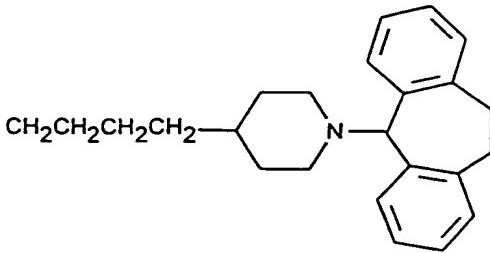
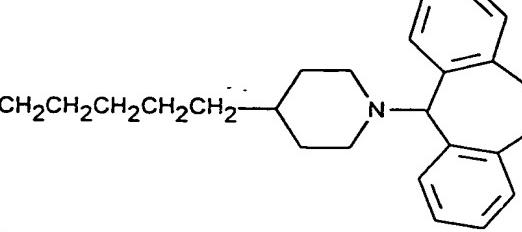
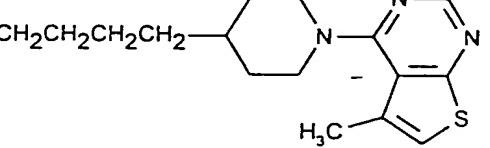
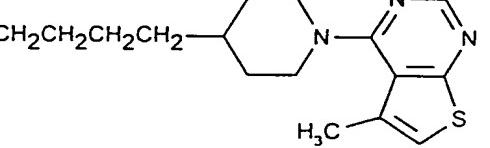
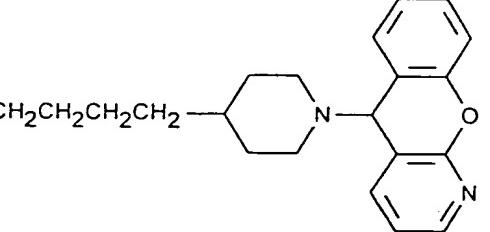
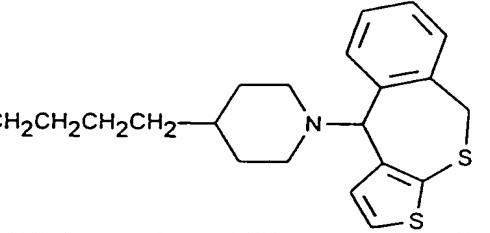
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
128	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
129	H	0	C≡C	H	
130	H	0	CH=CH	H	
131	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
132	H	0	CH=CH	H	
133	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

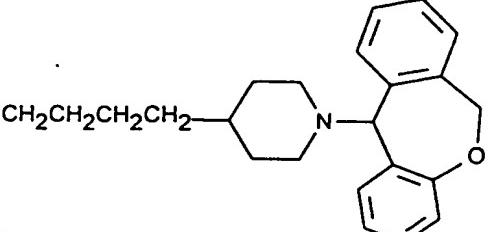
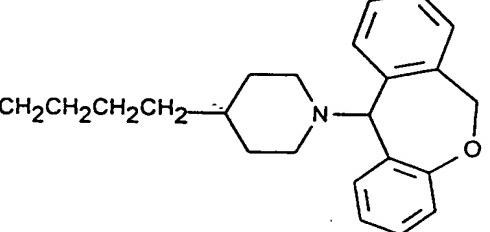
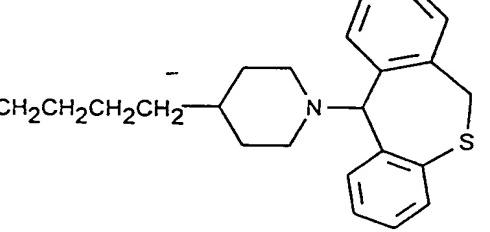
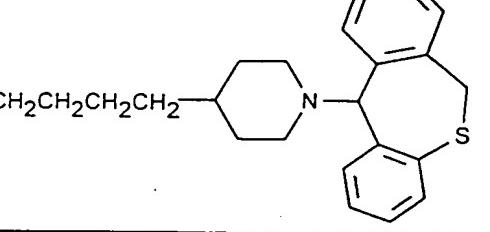
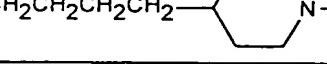
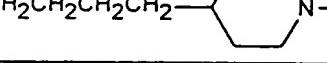
Nr	R'	k	A	R*	D-E-G
134	H	0	CH=CH	H	
135	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
136	H	0	CH=CH	H	
137	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
138	H	0	CH=CH	H	
139	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
140	H	0	CH=CH	H	
141	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R'	k	A	R*	D-E-G
142	H	0	CH=CH	H	
143	H	0	CH=CH	H	
144	H	0	CH=CH	H	
145	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
146	H	0	CH=CH	H	
147	H	0	CH=CH	H	
148	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
149	H	0	CH=CH(CH2)2	H	
150	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

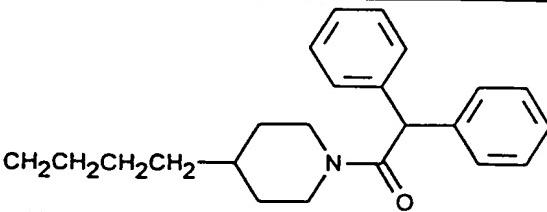
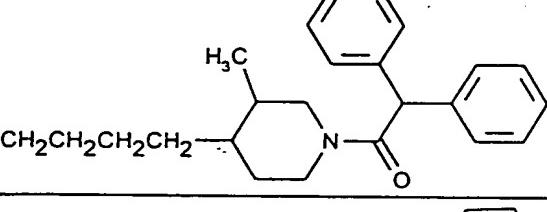
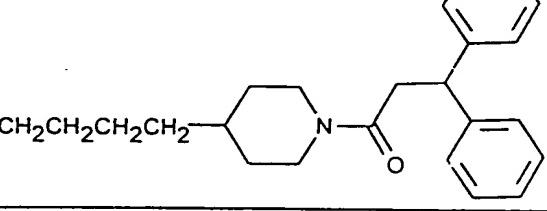
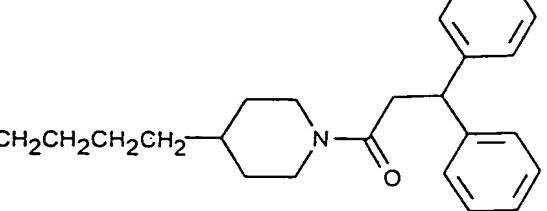
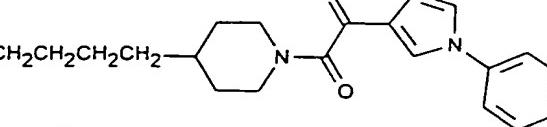
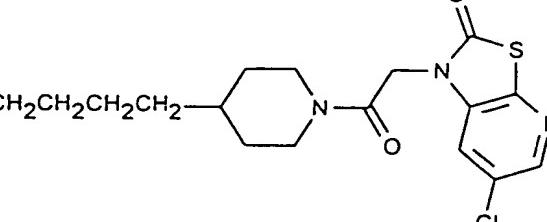
Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
151	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
152	H	0	CH=CH	H	
153	H	0	CH=CH	H	
154	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
155	H	0	CH=CH	H	
156	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

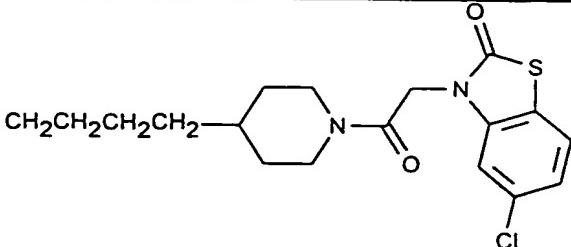
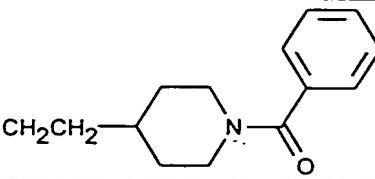
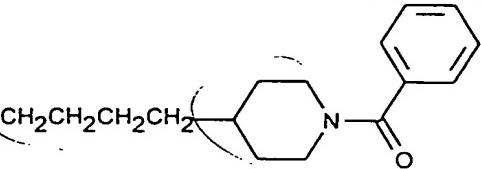
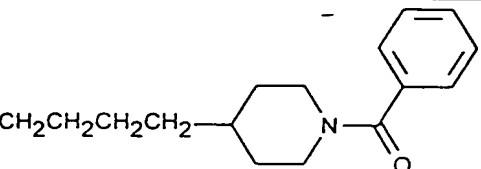
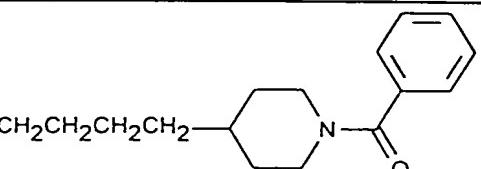
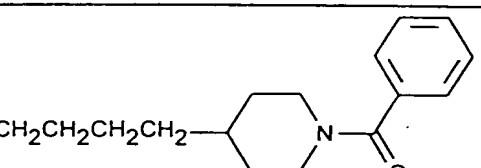
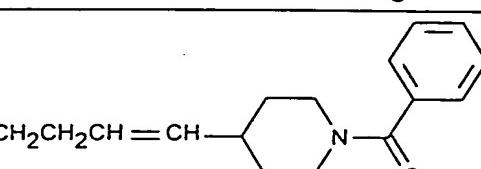
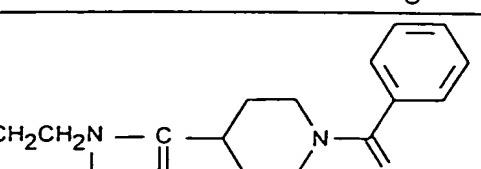
Nr	R'	k	A	R*	D-E-G
157	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
158	H	0	CH=CH	H	
159	H	0	CH=CH	H	
160	H	0	CH=C CH ₃	H	
161	H	0	CH=CHCHCHF OH	H	
162	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
163	H	0	CH=CH	H	
164	H	0	CH=CH	CH ₃	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

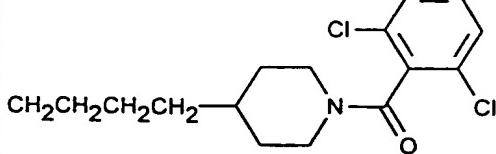
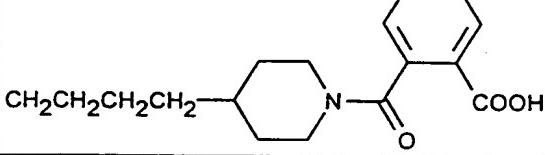
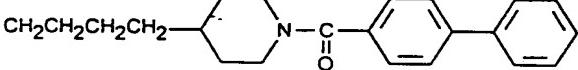
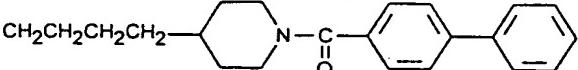
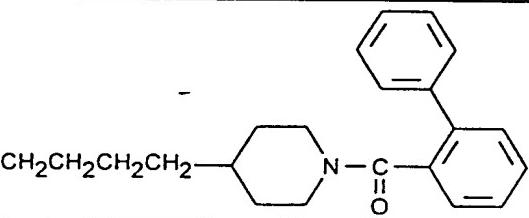
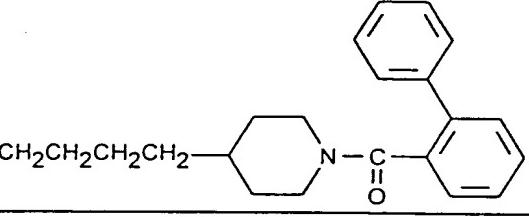
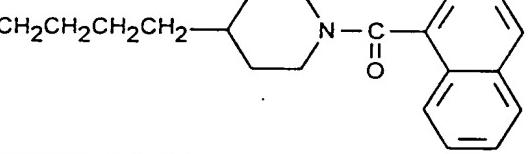
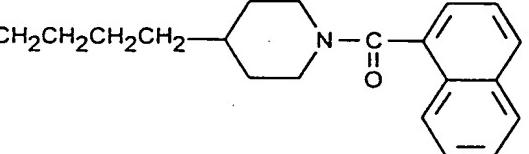
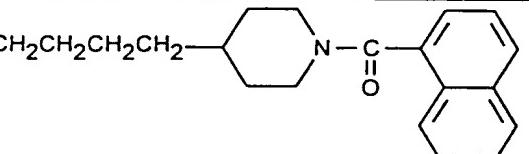
Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
165	H	0	CH=CH	H	
166	H	0	CH=CH	H	
167	H	0	CH=CH	H	
168	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
169	H	0	CH=CH	H	
170	H	0	(CH ₂) ₂ CH≡CH	H	
171	H	0	CH=CH	H	
172	2-F	0	CH=CH	H	
173	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

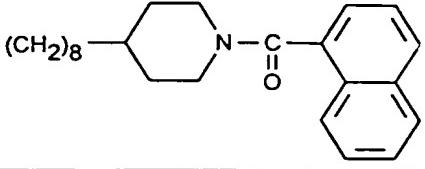
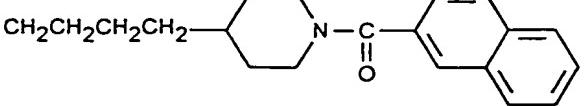
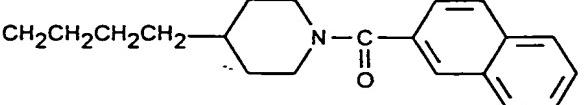
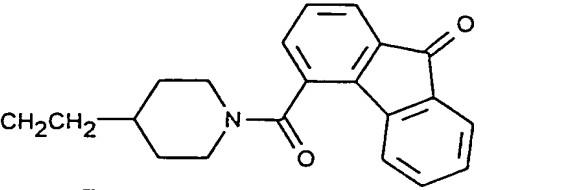
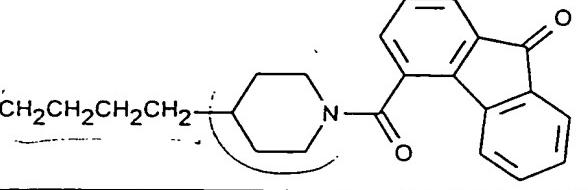
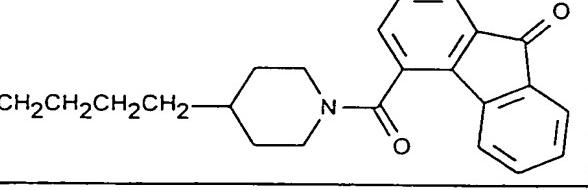
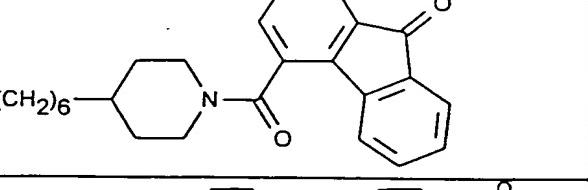
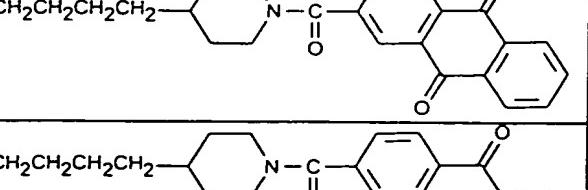
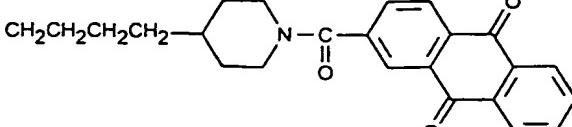
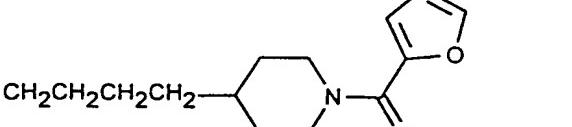
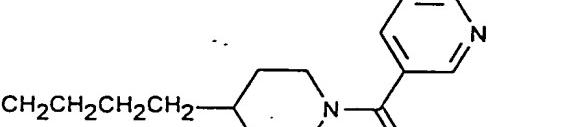
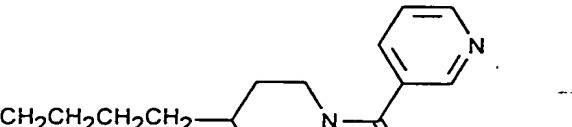
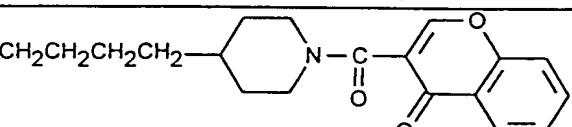
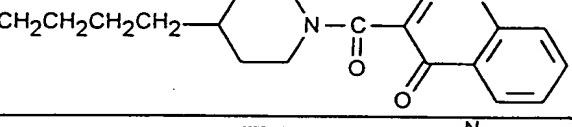
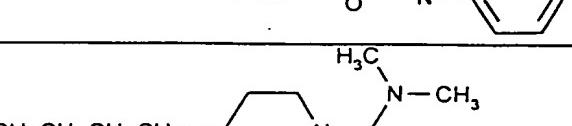
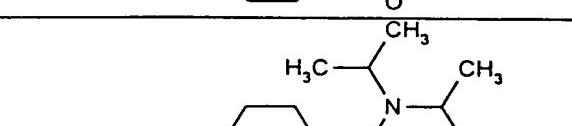
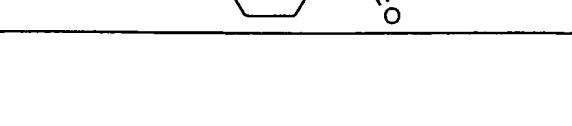
Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
174	H	0	CH=CH	H	
175	H	0	CH=CH	H	
176	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
177	H	0	CH=CH	H	
178	H	0	CH=CH	H	
179	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
180	H	0	CH=CH	H	
181	H	0	CH=CH	H	
182	4-F	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
183	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
184	H	0	CH=CH	H	
185	H	0	CH=CH	H	
186	H	0	(CH=CH) ₃	H	
187	H	0	CH=CH	H	
188	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
189	H	0	CH=CH	H	
190	H	0	C≡C	H	
191	H	0	CH=CH	H	
192	H	0	CH=CH	H	

- 79 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
193	H	0	CH=CH	H	
194	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
195	H	0	CH=CH	H	
196	2-Cl	0	CH=CH	-	
197	H	0	CH=CH	H	
198	H	0	CH=CH	H	
199	H	0	CH=CH	-	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

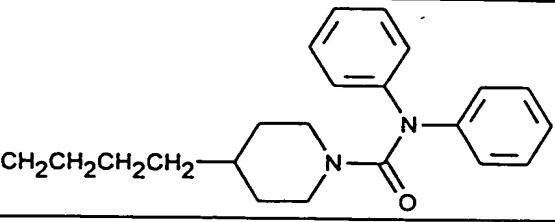
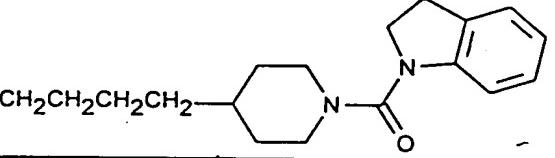
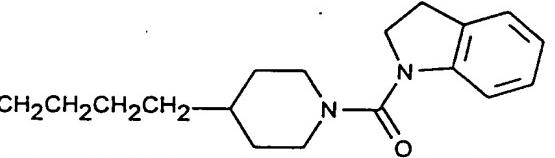
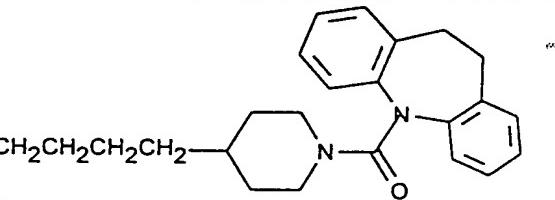
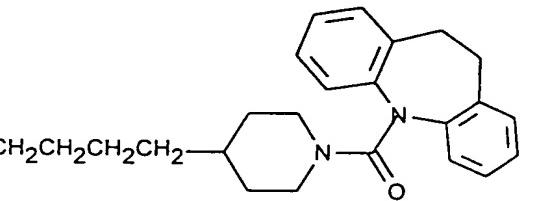
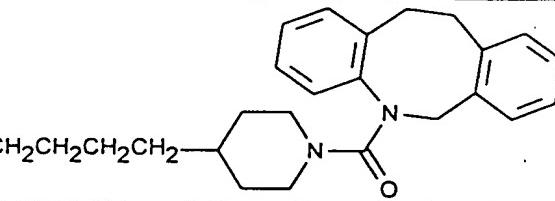
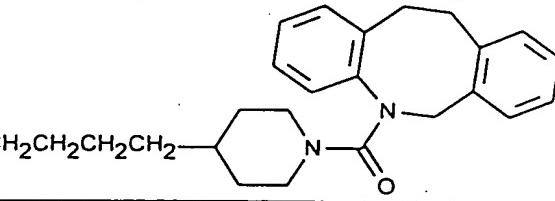
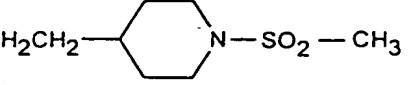
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
200	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
201	H	0	CH=CH	H	
202	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
203	H	0	CH=CH	H	
204	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
205	H	0	CH=CH	H	
206	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
207	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

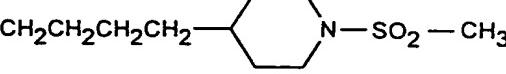
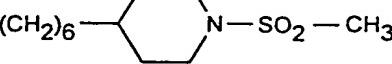
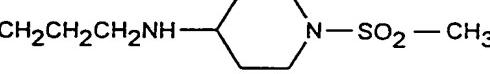
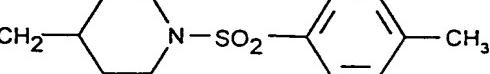
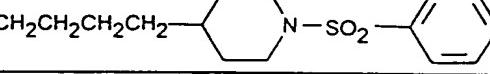
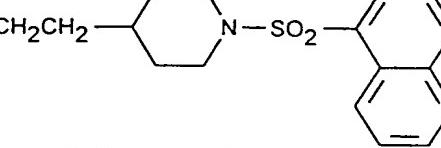
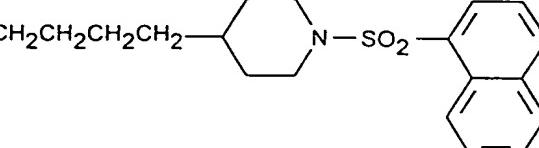
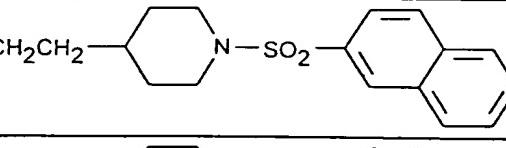
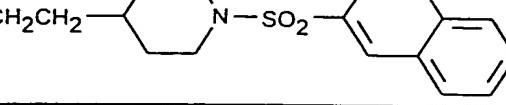
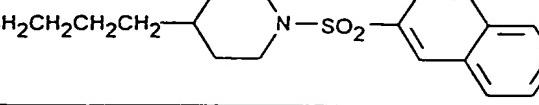
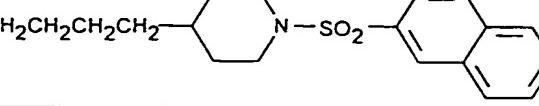
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
208	H	0	CH=CH	H	
209	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
210	H	0	CH=CH	H	
211	H	0	CH=CH	H	
212	H	0	CH=CH	H	
213	H	0	CH=CH	H	
214	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
215	H	0	CH=CH	H	
216	H	0	CH=CH	H	
217	H	0	CH=CH	H	
218	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
219	H	0	CH=CH	H	
220	H	0	C≡C	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

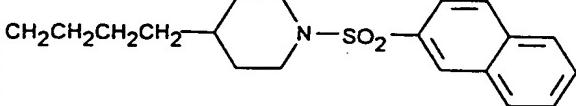
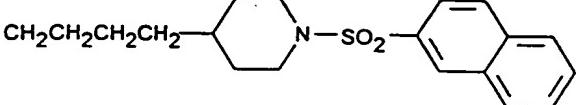
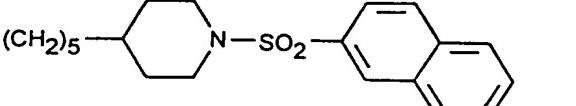
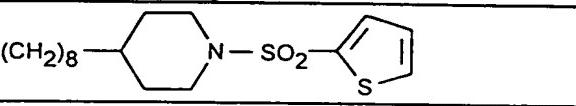
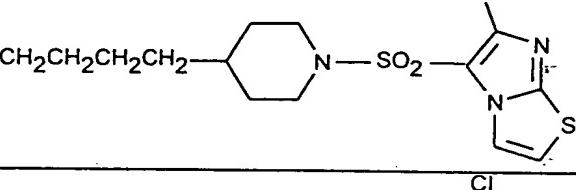
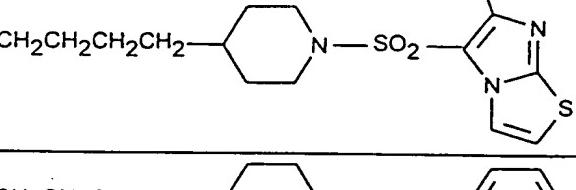
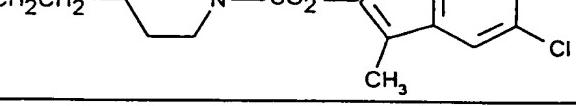
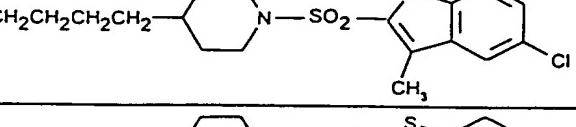
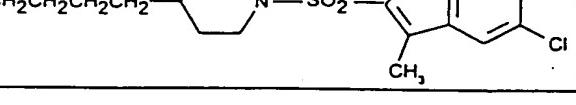
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
221	H	0	(CH ₂) ₂ CH=CH	H	
222	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
223	H	0	CH=CH	H	
224	H	0	CH=CH	H	
225	H	0	CH=CH	H	
226	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
227	H	0	CH=CH	H	
228	H	0	CH=CH	H	
229	H	0	CH=CH	H	
230	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

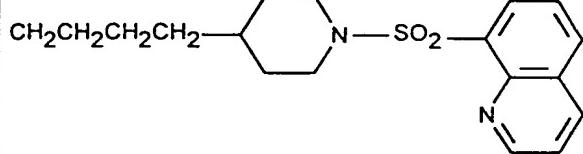
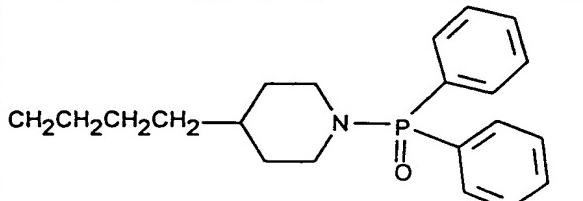
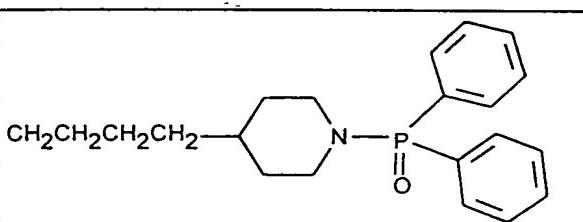
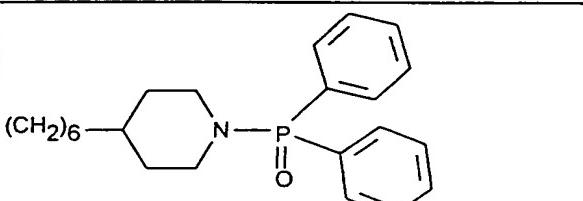
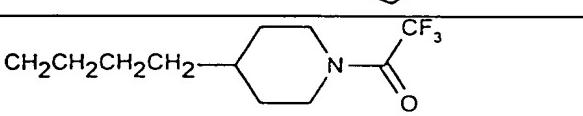
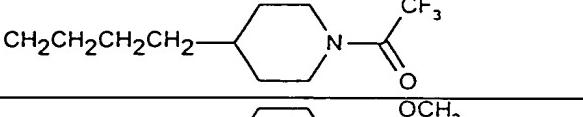
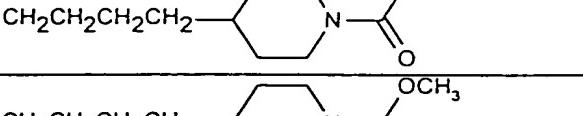
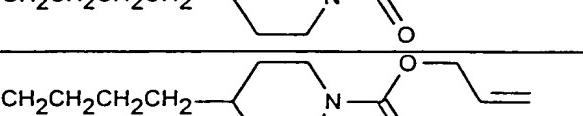
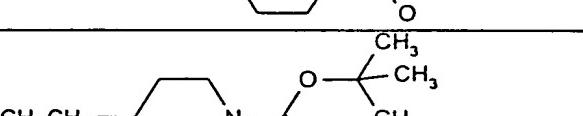
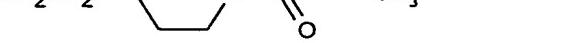
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
231	H	0	CH=CH	H	
232	H	0	CH=CH	H	
233	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
234-	H	0	CH=CH	H	
235	H	0	CH=CH	H	
236	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
237	H	0	CH=CH	H	
238	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
239	H	0	CH=CH	H	
240	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

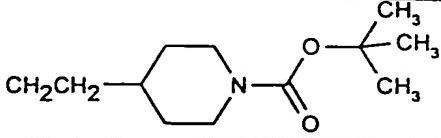
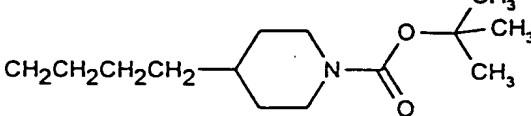
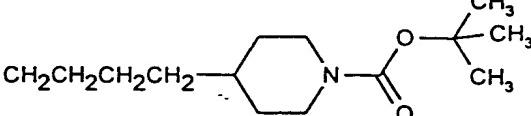
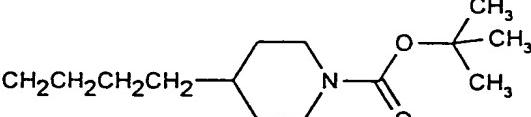
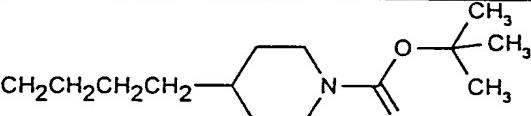
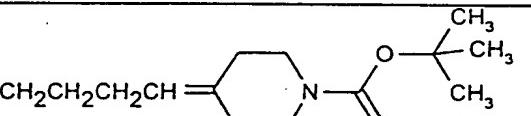
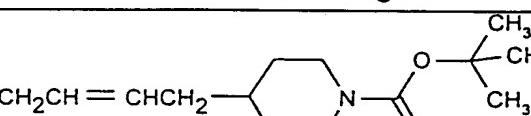
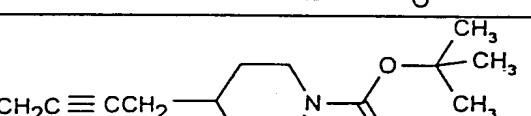
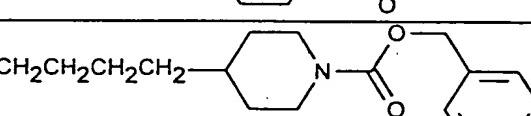
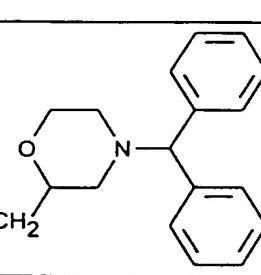
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
241	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
242	H	0	CH=CH	H	
243	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
244	H	0	C≡C	H	
245	H	0	(CH=CH) ₃	H	
246	H	0	CH=CH	H	
247	H	0	CH=CH	H	
248	H	0	CH=CH	H	
249	H	0	CH=CH	H	
250	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
251	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
252	H	0	CH=CH	H	
253	H	0	CH=CH	H	
254	H	0	CH=CH	H	
255	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
256	H	0	CH=CH	H	
257	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

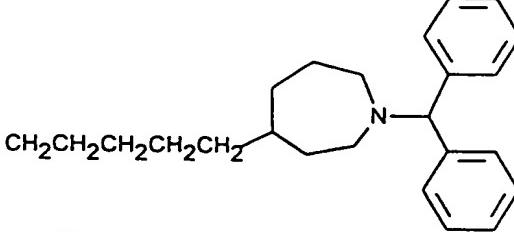
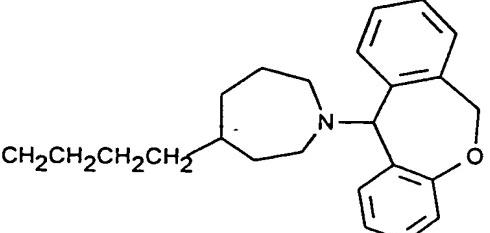
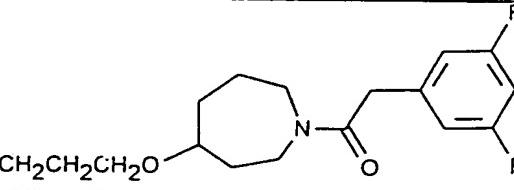
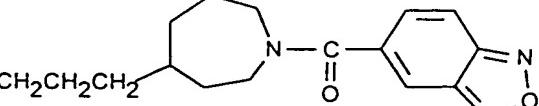
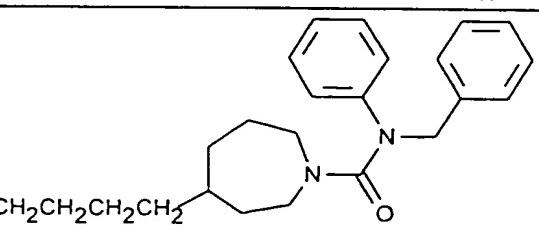
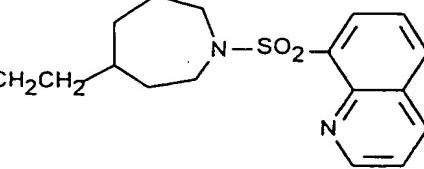
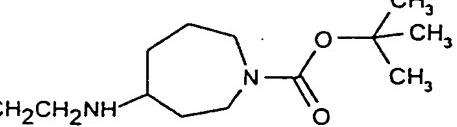
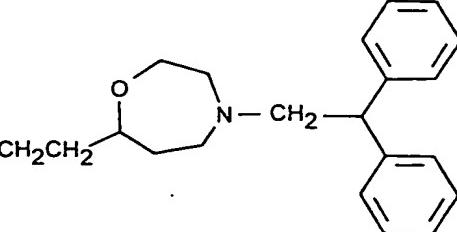
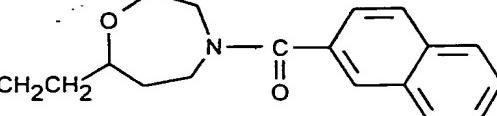
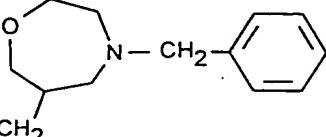
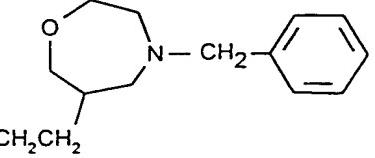
Nr	R'	k	A	R ⁴	D-E-G
258	H	0	CH=CH	H	
259	H	0	CH=CH	H	
260	H	0	CH=CH	H	
261	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
262	H	0	C≡C	H	
263	H	0	CH=CH	H	
264	H	0	CH=CH	H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

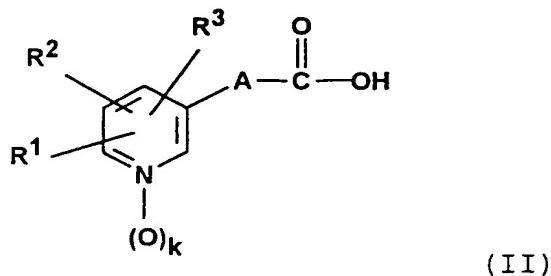
Nr	R ¹	k	A	R ⁴	D-E-G
265	H	0	CH=CH	H	
266	H	0	CH=CH-	H	
267	H	0	CH=CH	H	
268	H	0	CH=CH-CH=CH	H	

SYNTHESEVERFAHREN

Weiterer Gegenstand der Erforschung sind Analogieverfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Verbindungen der Formel (I) werden

- (a) dadurch erhalten, daß Carbonsäuren der Formel (II),



in denen R¹, R², R³, A und k die vorstehend bezeichneten Bedeutungen aufweisen, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der Formel (III)



umgesetzt werden, worin D, E, G und R⁴ ebenfalls die oben bezeichneten Substituentenbedeutungen besitzen.

Reaktive Derivate der Verbindung (II) können beispielsweise aktivierte Ester, Anhydride, Säurehalogenide (insbesondere Säurechloride), einfache niedrige Alkylester sein. Geeignete aktivierte Ester sind z. B. p-Nitrophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pen-

tachlorphenoylester, Cyanomethylester, Ester des N-Hydroxysuccinimids, des N-Hydroxyphthalimids, des 1-Hydroxybenzotriazols, des N-Hydroxypiperidins, des 2-Hydroxypyridins oder des 2-Mercaptopyridins usw. Anhydride können sowohl symmetrische Anhydride sein oder gemischte, wie man sie beispielsweise mit Pivaloylchlorid oder mit Chlorformiaten erhält. Hierzu können aromatische (z.B. Chlorameisensäurephenylester), ar-aliphatische (z.B. Chlorameisensäurebenzylerster) oder aliphatische Chlorformiate (z.B. Chlorameisensäuremethylester, -ethylester oder -isobutylester) verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) mit den Verbindungen (III) kann auch in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin usw. ausgeführt werden. Verwendet man Carbodiimide als Kondensationsmittel, können vorteilhafterweise Reagentien wie N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxybenzotriazol, N-Hydroxypiperidin usw. zugesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (III) können sowohl als freie Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Umsetzung verwendet werden. Zu bevorzugen sind hierbei die Salze anorganischer Säuren, also beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide oder Sulfate.

Die Umsetzung der Verbindungen (II) oder ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (III) wird üblicherweise in einem geeigneten, vorzugsweise inerten Lö-

sungsmittel ausgeführt. Als Beispiele seien aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon genannt. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden.

Die Reaktion wird ggf. in Gegenwart einer Hilfsbase ausgeführt. Geeignete Beispiele hierfür sind Alkalimetallcarbonate (Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat), Alkalimetallhydrogencarbonate (Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat), oder organische Basen wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Als Base kann auch ein entsprechender Überschuß der Verbindung (III) verwendet werden. Werden die Verbindungen (III) in Form ihrer Säureadditionssalze eingesetzt, so ist es zweckmäßig, die Menge der eingesetzten Hilfsbase äquivalent zu berücksichtigen.

Die Reaktionstemperaturen können - je nach Reaktivität der Edukte - in einem weiten Bereich variieren. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -40°C und 180°C , vorzugsweise zwischen -10°C und 130°C durchgeführt, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels.

Die Ausgangsverbindungen (II) und (III) sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren in analoger Weise

hergestellt werden. Zudem ist die Herstellung repräsentativer Beispiele nachfolgend beschrieben.

Verbindungen der Formel (I) können auch

- (b) durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, worin G Wasserstoff bedeutet, und denen selbst ebenfalls die erfundungsgemäß aufgefundenen Wirksamkeiten zukommen, mit einer Verbindung der Formel (IV),



worin G die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff aufweist und L eine geeignete Abgangsgruppe oder reaktive Gruppe darstellt. Die Art der Abgangsgruppe oder der reaktiven Gruppe L und die Bedingungen der Umsetzung sind von der Natur der Gruppe G abhängig.

Verbindungen der Formel (I), in denen G mit Ausnahme von Wasserstoff die obenstehend angegebene Bedeutung für (Gl) aufweist, lassen sich außer nach dem Verfahren (a) auch

- (c) dadurch herstellen, daß Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff bedeutet, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel bzw. Arylierungsmittel der Formel (IV) umgesetzt werden, worin G, wie obenstehend definiert, einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest bedeutet und die Austrittsgruppe L ein reaktives Deri-

vat eines Alkohols darstellen kann, beispielsweise ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder einen Sulfonsäureester, das heißt beispielsweise einen Methansulfonyloxyrest, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy- oder m-Nitrobenzolsulfonyloxyrest usw. oder eine reaktive Gruppe L beispielsweise auch eine Epoxidgruppe sein kann, wobei die Umsetzung unter Addition erfolgt.

Die Umsetzung der Verbindungen (I), in denen G Wasserstoff ist, und (IV) erfolgt üblicherweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel. Als derartige Lösungsmittel können z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), Ether (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril, Ketone (Aceton, Ethylmethylketon), polare protische Lösungsmittel wie Alkohole (Ethanol, Isopropanol, Butanol, Glycolmonomethylether) oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon in Betracht kommen. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden. Vorzugsweise werden die Umsetzungen in Gegenwart von Basen durchgeführt, wobei die gleichen basischen Verbindungen, wie die obenstehend unter Verfahren (a) genannten zur Anwendung kommen können. Werden als Verbindung (IV) Chloride oder Bromide eingesetzt, so lässt sich die Umsetzung durch Zusatz von Alkalimetalliodiden (Natriumiodid, Kaliumiodid) beschleunigen. Die Reaktionstemperaturen können je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C variieren, liegen bevorzugt jedoch zwischen 20°C und 130°C.

Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Acylrest, einen Carbamoylrest, einen Sulfonylrest oder einen Phosphinoylrest gemäß den obenstehenden Bedeutungen darstellt, lassen sich außer nach dem Verfahren

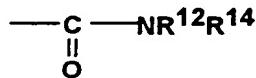
- (a) auch dadurch herstellen, daß
- (d) Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit einer Carbonsäure, Carbaminsäure, Sulfinsäure bzw. Phosphinsäure der Formel (V)



worin G einen definitionsgemäßen Acylrest, Carbamoylrest, Sulfonylrest oder Phosphinoylrest bedeutet, oder ihre reaktionsfähige Derivate umgesetzt werden.

Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren bzw. Sulfinsäuren (V) sind symmetrische oder unsymmetrische Carbonsäureanhydride bzw. Sulfinsäureanhydride oder Carbonsäure- bzw. Sulfinsäurehalogenide, insbesondere Carbonsäure- bzw. Sulfinsäurechloride. Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbaminsäuren bzw. Phosphinsäuren sind die Carbamoylhalogenide bzw. Phosphinoylhalogenide, insbesondere Carbaminsäure- bzw. Phosphinsäurechloride. Die Umsetzung der Säuren (V) bzw. ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (I), in denen G Wasserstoff ist, erfolgt dabei vorzugsweise in Gegenwart von Hilfsbasen in Lösemitteln und unter Bedingungen, wie sie im Verfahren (A) beschrieben sind.

Verbindungen der Formel (I), worin G als Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) mit der Maßgabe, daß r = 0 darstellt, die Gruppierung



bedeutet, lassen sich außer nach den Verfahren (a) und (d) auch

- (e) dadurch herstellen, daß Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit einem Carbonylgruppenüberträger zu einem Zwischenprodukt umgesetzt werden, das nachfolgend direkt ohne Reinigung oder vorherige Isolierung mit einem primären oder sekundären Amin der Formel (VI)



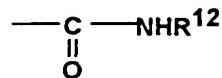
worin R¹² und R¹⁴ bzw. die Gruppierung —NR¹²R¹⁴ die obenstehenden Bedeutungen aufweisen, zur Reaktion gebracht wird.

Als besonders reaktive Carbonylgruppenüberträger haben sich Kohlensäuretrichlormethylester (Triphosgen) und Carbonyldiimidazol erwiesen. Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit Triphosgen bzw. Carbonyldiimidazol erfolgt üblicherweise in einem absoluten, inerten Lösemittel in Gegenwart eines tertiären organischen Amins als Hilfsbase dergestalt, daß man die Lösung der Verbindungen (I) und der Hilfsbase langsam zur Lösung einer äquivalenten Menge des Carbonylgruppenüberträgers fließen

läßt. Die Umsetzung erfordert hierbei Molverhältnisse von 1 : 1 für die Reaktion von Verbindung (I) und Carbonyldiimidazol, dagegen ein Verhältnis von 1 : 0,35 für die Verwendung von Triphosgen. Nach vollständiger Umsetzung der Komponenten zum Zwischenprodukt wird die Verbindung (VI) in stöchiometrischer Menge oder im Überschuß als Lösung oder direkt als Substanz hinzugefügt und die Reaktion üblicherweise bei erhöhter Temperatur vollendet. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, Acetonitril oder polare aprotische Lösemittel wie Formamid oder Dimethylformamid. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische verschiedener verwendet werden. Manchmal ist es vorteilhaft, die erste Teilreaktion bei niedriger Temperatur in einem niedrigviskosen, leichtflüchtigen Lösemittel auszuführen und nach Bildung des Zwischenproduktes das Lösungsmittel zu entfernen und durch ein höhersiedendes Lösungsmittel zu ersetzen.

Als Hilfsbasen eignen sich Amine wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Werden die Verbindungen (I) oder (VI) als Salze eingesetzt, wird die Menge der Hilfsbase demgemäß erhöht. Die Reaktionstemperaturen können für die erste Teilreaktion zwischen -40°C und 50°C liegen, bevorzugt bei 0°C bis 30°C, für die zweite Teilreaktion zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt bei 20°C bis 120°C.

Verbindungen der Formel (I), worin G als Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) mit der Maßgabe, daß r = 0 und R¹⁴ = Wasserstoff darstellen, die Gruppierung



bedeutet, lassen sich außer nach den Verfahren (a), (d) und (e) auch dadurch herstellen, daß

- (f) Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit einem Isocyanat der Formel (VII), in der R¹² die obenstehenden Bedeutungen aufweist,



zur Reaktion gebracht werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, mit den Isocyanaten der Formel (VII) erfolgt dabei in einem absoluten, inerten Lösemittel, das ein Kohlenwasserstoff wie Pentan, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, oder Xylol, ein chlorierter Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), ein Ether (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, oder ein polares aprotisches Lösemittel wie Formamid oder Dimethylformamid sein kann. Es lassen sich auch Gemische verschiedener Lösemittel verwenden. Die Reaktionstemperaturen können dabei im

Bereich von -20°C bis 150°C variieren, liegen bevorzugt jedoch bei 20°C bis 100°C.

Die Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, sind, wie bereits erwähnt, selbst erfindungsgemäße Verbindungen mit tumorwachstumshemmender Aktivität bzw. zytostatischer und immunomodulatorischer Wirksamkeit. Unabhängig von ihrer therapeutischen Anwendbarkeit stellen sie jedoch auch nützliche Zwischenverbindungen zur Herstellung einer Vielzahl anderer erfindungsgemäßer Verbindungen entsprechend der Verfahren (c) bis (f) dar.

Sie selbst können prinzipiell nach dem Verfahren (a) durch Umsetzung einer Carbonsäure der Formel (II) mit Aminen der Formel (III) synthetisiert werden, worin G Wasserstoff bedeutet, wie vorstehend beschrieben. Da die Verbindungen der Formel (III) mit Wasserstoff als G jedoch α,ω -Diamine darstellen, ist bei ihrer Umsetzung mit den Carbonsäuren der Formel (II) oder ihren reaktiven Derivaten stets die Bildung von Stoffgemischen zu erwarten, die eine nachfolgende Trennung erforderlich macht.

Demgegenüber werden Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet, wesentlich vorteilhafter aus anderen Verbindungen der Formel (I) hergestellt, worin G eine unter milden Bedingungen selektiv abspaltbare Gruppe darstellt, das heißt einer Stickstoff-Schutzgruppe entspricht.

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) mit tumorwachstumshemmenden bzw. zytostatischen

oder immunomodulatorischen bzw. immunsupprimierenden Eigenschaften sind Verbindungen, in denen G eine 4-Methoxybenzylgruppe, eine Triphenylmethylgruppe, eine Methoxy- bzw. Ethoxycarbonylgruppe, eine tert-Butoxycarbonylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe oder eine Trifluoracetylgruppe darstellt. So lassen sich beispielsweise Verbindungen der Formel (I) mit einer 4-Methoxybenzylgruppe als G durch selektive Oxidation mit Ammoniumcer(IV)-nitrat in Verbindungen der Formel (I) mit Wasserstoff als G umwandeln. Die Abspaltung einfacher Alkoxy carbonylgruppen wie der Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe ebenso wie der Trifluoracetylgruppe als G in Verbindungen der Formel (I) gelingt durch alkalische Hydrolyse unter milden Bedingungen, ohne daß die A und D verknüpfende Amidfunktion gespalten wird. Dies gilt sinngemäß für die Spaltung der Triphenylmethylgruppe und der tert-Butoxycarbonylgruppe als G in Verbindungen der Formel (I), die in saurem Medium unter milden Bedingungen erfolgt. Verbindungen der Formel (I) mit einer Allyloxycarbonylgruppe als G schließlich lassen sich in neutralem Medium palladiumkatalysiert in solche mit Wasserstoff als G überführen. Alle diese Methoden sind dem Fachmann durchaus vertraut und überdies auch in Monographien dokumentiert (s.z.B. Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, New York, 1991).

Verbindungen der Formel (I), worin R⁴ einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Cycloalkylrest gemäß den vorstehenden Definitionen bedeutet, lassen sich außer nach den Verfahren (a) und (b) auch dadurch herstellen, daß

- (g) Verbindungen der Formel (I), worin R⁴ Wasserstoff bedeutet, mit einem geeignetem Alkylierungsmittel der Formel (VIII)



umgesetzt werden, worin R⁴ einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Cycloalkylrest gemäß den obenstehenden Bedeutungen darstellt und L eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, das heißt beispielsweise ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod oder einen Sulfonsäureester eines Alkohols. Bevorzugte Sulfonsäureester (VIII) enthalten als L einen Methansulfonyloxyrest, Trifluormethansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy- oder m-Nitrobenzolsulfonyloxyrest.

Als Amid-Alkylierung in Gegenwart tertiärer Aminogruppen erfordert diese Reaktion die Anwendung starker Hilfsbasen wie etwa Kalium-tert-butylat, Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Butyllithium in aprotischen, inerten Lösemitteln. Als derartige Lösemittel können z. B. aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe (Pantan, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol), Ether (z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan) oder polare Lösemittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon eingesetzt werden. Die Reaktionstemperaturen können je nach Reaktivität der Edukte zwischen -40°C und 140°C liegen, bevorzugt zwischen -20°C und 80°C.

Die nach den Verfahren (a) bis (g) hergestellten Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden, beispielsweise indem nach

Abdestillieren des Lösungsmittels der Rückstand der Verteilung, Extraktion, Umfällung oder Umkristallisation oder einer anderen Reinigungsmethode unterworfen wird. Bevorzugt sind hierfür die Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial oder die préparative Mittel- oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

Die Verbindungen (I) werden üblicherweise zunächst in Form ihrer freien Basen oder deren Hydrate oder Solvate erhalten, je nach Art der Isolierung und Reinigung. Ihre Additionsalze mit pharmakologisch geeigneten Säuren erhält man in üblicher Weise durch Umsetzung der Base mit der gewünschten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Je nach Zahl der basischen Zentren der Verbindungen (I) können ein oder mehrere Äquivalente Säure pro Mol Base gebunden werden.

Geeignete Lösungsmittel sind z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform; Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran; Acetonitril; Ketone wie Aceton oder Ethylmethylketon; Ester wie Methylacetat oder Ethylacetat oder niedermolekulare Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol; und Wasser. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder drei Lösemitteln verwendet werden. Die Salze können durch Auskristallisieren, Ausfällen oder Verdampfen des Lösemittels gewonnen werden. Sie fallen hierbei ggf. als Hydrate oder Solvate an.

Aus den Salzen lassen sich die Basen durch Alkalisieren zurückgewinnen, beispielsweise mit wäßriger Ammoniaklösung, Alkalicarbonat oder verdünnter Alkalilauge.

Die im folgenden genannten Verbindungen bzw. deren pharmakologisch annehmbaren Salze sind besonders bevorzugt:

N-[4-(1-Methylsulfonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[4-[1-(1-Naphthylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[4-[1-(10,11-Dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylphosphinoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Acetyl piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(3,3-Diphenylpropionyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(Phenylpyridin-3-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(Phenylpyridin-4-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[7-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-heptyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[8-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-octyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[3-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid oder

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid.

SYNTHESEBEISPIELE

für erfindungsgemäße Endprodukte gemäß der Formel (I)

In den Herstellungsbeispielen für Endprodukte stehen die Abkürzungen für folgende Begriffe:

Schmp.	= Schmelzpunkt,
RT	= Raumtemperatur,
THF	= Tetrahydrofuran,
DMF	= Dimethylformamid,
abs.	= absolut,
CDI	= Carbonyldiimidazol,
EDC	= N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid Hydrochlorid,
HOBT	= 1-Hydroxybenzotriazol,
TEA	= Triethylamin.

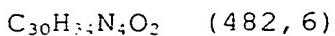
¹H-NMR-Spektrum = Protonenresonanzspektrum, aufgenommen bei 100 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm gegen TMS als Standard ($\delta = 0.0$) angegeben, wobei

s	= Singulett,
d	= Dublett,
t	= Triplet,
dt	= Dublett-Triplet,
m	= Multiplett,
Ar	= Aromat,
Py	= Pyridin.

Beispiel 1

N-{4-[1-(Diphenylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 199)

6,5 g (18,0 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid Dihydrochlorid (K22.142) und 5,77 ml (41,4 mmol) TEA werden in 70 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 4,58 g (19,8 mmol) N,N-Diphenylcarbamidsäurechlorid werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. 4 ml (28,7 mmol) TEA werden zugegeben und die sich rot färbende Suspension wird weitere zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 80 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (98/2) chromatographisch gereinigt und nach Abziehen des Lösungsmittels zweimal aus je 60 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Beigefarbene Kristalle vom Schmp. 132-134°C; Ausbeute: 5,3 g (60%).



IR-Spektrum (KBr):	$\nu(\text{NH})$	3300 cm ⁻¹
	$\nu(\text{C=O})$	1660 cm ⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 0.60 - 1.75 (11H, m, Piperidin, Piperidin-(CH₂)₃)
 2.40 - 2.85 (2H, m, Piperidin)
 3.33 (2H, dt, CONHCH₂, J=6.5 Hz, J=12.7 Hz)
 3.85 - 4.20 (2H, m, Piperidin)
 5.95 - 6.20 (1H, m, NH)
 6.42 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 6.90 - 7.45 (11H, m, Ar, Py)
 7.59 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
 7.65 - 7.90 (1H, m, Py)
 8.45 - 8.60 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 2

N-[4-(1-Diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 150)

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1. Es wird jedoch kein TEA nachdosiert.

Ansatzgröße: 5,0 g (13,9 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid Dihydrochlorid (Substanz 14 als Dihydrochlorid), 5,8 ml (41,6 mmol) TEA und 3,9 g (15,2 mmol) Diphenylessigsäurechlorid.

Bei der Reinigung wird zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die chromatographische Reinigung wird mit CHCl₃/CH₃OH (97/3 bis 95/5) durchgeführt. Der Rückstand wird zuerst zweimal aus je 15 ml Essigsäureethylester und dann aus 18 ml Ethanol/Diethylether (5/1) kristallisiert.

Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 161°C; Ausbeute: 3,6 g (53%).



IR-Spektrum (KBr) :	$\nu(\text{NH})$	3280 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=O})$	1665, 1530 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=C})$	1615 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{)}:$ 0.50 - 1.85 (1H, m, Piperidin,
 Piperidin- $(\text{CH}_2)_3$)
 2.40 - 3.10 (2H, m, Piperidin)
 3.32 (2H, dt, CONHCH_2 , $J=6.5$ Hz,
 $J=12.6$ Hz)
 3.80 - 4.05 (1H, m, Piperidin)
 4.55 - 4.80 (1H, m, Piperidin)
 5.23 (1H, Ar₂CH)
 6.10 - 6.35 (1H, m, NH)
 6.44 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
 7.10 - 7.45 (1H, m, Ar, Py)
 7.59 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
 7.60 - 7.85 (1H, m, Py)
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

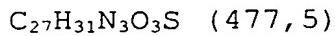
Beispiel 3

N-{4-[1-(2-Naphthyl-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 219)

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2.

Ansatzgröße: 6,0 g (16,6 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid Dihydrochlorid (Substanz 14 als Dihydrochlorid), 5,6 ml (40,0 mmol) TEA und 2,5 g (11,0 mmol) Naphthalin-2-sulfonsäurechlorid in 70 ml abs. Dichlormethan.

Bei der Aufarbeitung wird zweimal mit je 70 ml Wasser gewaschen. Die chromatographische Reinigung wird mit CHCl₃/CH₃OH (95/5 bis 94/6) durchgeführt. Der Rückstand wird aus 30 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Nochmals chromatographische Reinigung mit CHCl₃/CH₃OH (95/5). Ausbeute: 2,7 g (57%); amorpher Feststoff mit Schmp. 85–87°C.



IR-Spektrum (KBr) :	ν (NH)	3320 cm ⁻¹
	ν (C=O)	1690, 1560 cm ⁻¹
	ν (C=C)	1640 cm ⁻¹
¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃) :	0.90 – 1.95 (11H, m, Piperidin,	Piperidin-(CH ₂) ₃)
	2.10 – 2.50 (2H, m, Piperidin)	
	3.34 (2H, dt, CONHCH ₂ , J=6.5 Hz, J=12.5 Hz)	
	3.65 – 4.00 (2H, m, Piperidin)	
	5.85 – 6.15 (1H, m, NH)	
	6.46 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)	
	7.15 – 8.10 (9H, m, Ar, Py, CH=CHCO)	
	8.33 (1H, s, Ar)	
	8.50 – 8.65 (1H, m, Py)	
	8.65 – 8.80 (1H, m, Py)	

Beispiel 4**N-[4-[1-(1-Naphthylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 195)**

2,35 g (13,9mmol) 1-Naphthylisocyanat werden in 10 ml abs. THF gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß wird eine Lösung von 4,0 g (13,9 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 14) in 30 ml abs. THF bei RT zugetropft. Nach ca. einer Stunde bildet sich ein weißer Niederschlag und die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5 bis 93/7) chromatographisch gereinigt und nach dem Entfernen des Lösungsmittels aus Isopropanol kristallisiert. Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 198-200°C; Ausbeute: 2,2 g (34%).



IR-Spektrum (KBr):	$\nu(\text{NH})$	3240 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=O})$	$1660, 1560 \text{ cm}^{-1}$
	$\nu(\text{C=C})$	1615 cm^{-1}

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.00 - 1.95 (11H, m, Piperidin,
 Piperidin-(CH₂)₃)
 2.75 - 3.15 (2H, m, Piperidin)
 3.37 (2H, dt, CONHCH₂, J=6.5 Hz,
 J=12.7 Hz)
 3.95 - 4.25 (2H, m, Piperidin)
 5.75 - 6.05 (1H, m, NH)
 6.42 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
 6.70 (1H, s, NH)
 7.20 - 8.00 (10H, m, Ar, Py,
 CH=CHCO)
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 5

N-{4-[1-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 136)

7.02 g (21,5 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid Dihydrochlorid (Substanz 14 als Dihydrochlorid) werden in 100 ml abs. Dichlormethan suspendiert und mit 7.08 g (70,0 mmol) TEA versetzt. Die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt und eine Lösung von 5,30 g (21,5 mmol) 11-Chlor-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin in 10 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung 24 Stunden bei RT geführt. Anschließend wird der Ansatz mit 50 ml 10%iger Na-tronlauge und 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der rotbraune Rückstand wird dreimal über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (100/0, 97/3 und 96/4 bis 94/6)

chromatographisch gereinigt. Anschließend erfolgt eine weitere Reinigung mittels MPLC mit CHCl₃/CH₃OH (98/2). Ausbeute: 0.5 g (5%) an sprödem, glasigem Feststoff mit mp 89-91°C.

C₃₁H₃₅N₃OS (497,7)

IR-Spektrum (KBr):	ν (NH)	3280 cm ⁻¹
	ν (C=O)	1660, 1550 cm ⁻¹
	ν (C=C)	1620 cm ⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 0.90 - 2.00 (13H, m, Piperidin, Piperidin-(CH₂)₃)
2.55 - 2.95 (2H, m, Piperidin)
3.20 - 3.60 (3H, m, CONHCH₂, SCH₂)
4.03 (1H, Ar₂CH)
6.10 - 6.35 (1H, m, NH)
5.95 - 6.30 (1H, m, SCH₂)
6.44 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.85 - 7.40 (9H, m, Ar, Py)
7.61 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.65 - 7.85 (1H, m, Py)
8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 6**N-[4-(1-Diphenylmethyl-piperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid (Substanz 70)**

3,85 g (22,0 mmol) 5-(3-Pyridyl)-2,4-pentadiensäure werden in 90 ml abs. Dichlormethan suspendiert und nach Zugabe von drei Tropfen Pyridin im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 3,8 g (30,0 mmol) Oxalylchlorid werden zugetropft und die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend destilliert man Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer ab. Um das Oxalylchlorid vollständig zu beseitigen, wird der Rückstand noch zwei Stunden im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Säurechlorid wird in 50 ml abs. Dichlormethan suspendiert und im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 6,44 g (20,0 mmol) 4-(1-Diphenylmethyl-piperidin-4-yl)-butylamin werden in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und zu dieser Suspension getropft. Nach der vollständigen Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktion noch zwei Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird anschließend mit 10%iger Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird noch zweimal mit je 40 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (98/2 bis 95/5) chromatographisch gereinigt und nach dem Abziehen des Lösungsmittels zweimal aus 250 ml und 200 ml Acetonitril kristallisiert. Beigefarbene Kristalle vom Schmp. 164-166°C; Ausbeute: 4,7 g (49%).



IR-Spektrum (KBr) :	ν (NH)	3280 cm^{-1}
	ν (C=O)	1650, 1550 cm^{-1}
	ν (C=C)	1600 cm^{-1}

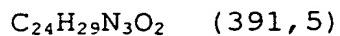
$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{)}:$ 1.00 - 2.00 (13H, m, Piperidin,
 Piperidin-(CH₂)₃)
 2.70 - 3.00 (2H, m, Piperidin)
 3.34 (2H, dt, CONHCH₂, J=6.6 Hz,
 J=12.8 Hz)
 4.21 (1H, s, Ar₂CH)
 5.50 - 5.75 (1H, m, NH)
 6.44 (1H, d, CH=CH, J=14.7 Hz)
 6.75 - 6.95 (2H, m, CH=CH)
 7.05 - 7.50 (12H, m, Ar, Py,
 CH=CH)
 7.65 - 7.85 (1H, m, Py)
 8.45 - 8.55 (1H, m, Py)
 8.60 - 8.75 (1H, m, Py)

Beispiel 7

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 159)

5,1 g (36,2 mMol) Benzoylchlorid werden in 150 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 10,4 g (36,2 mMol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 14) werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung zugeropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 60 ml

2 M Natronlauge versetzt und zweimal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 60 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (97/3 bis 95/5) chromatographisch gereinigt und aus 75 ml Acetonitril umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle vom Schmp. 100-102°C gewonnen; Ausbeute: 9.8 g (69%).



IR-Spektrum (KBr):	$\nu(\text{NH})$	3280 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=O})$	$1670, 1545 \text{ cm}^{-1}$
	$\nu(\text{C=C})$	1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum } (\text{CDCl}_3):$	0.80 - 2.00 (11H, m, Piperidin,
	Piperidin- $(\text{CH}_2)_3$)
	2.55 - 4.00 (5H, m, Piperidin,
	CONHCH_2)
	4.40 - 4.90 (1H, Piperidin)
	6.00 - 6.25 (1H, m, NH)
	6.48 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7 \text{ Hz}$)
	7.15 - 7.95 (8H, m, Ar, Py,
	$\text{CH}=\text{CHCO}$)
	8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
	8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 8

N-(1-Diphenylmethyl-azetin-3-ylmethyl)-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 1)

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 6.

Ansatzgröße: 4,3 g (28,7 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 6,7 ml (78,4 mmol) Oxalylchlorid und 6,6 g (26,1 mmol) (1-Diphenylmethyl-azetidin-3-ylmethyl)-amin.

Bei der Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 10%iger Natronlauge gewaschen. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (98/2 bis 95/5) chromatographisch vorgereinigt und anschließend durch zweimalige Flash-Chromatographie mit CHCl₃/CH₃OH (99/1 bis 95/5) gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein amorpher Feststoff mit Schmp. 72–74°C; Ausbeute: 0,75 g (7%).

C₂₅H₂₅N₃O (383,5)

IR-Spektrum (KBr) :	ν (NH)	3320 cm ⁻¹
	ν (C=O)	1680, 1570 cm ⁻¹
	ν (C=C)	1640 cm ⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 2.40 - 2.80 (1H, m, Azetidin)
2.80 - 3.10 (2H, m, Azetidin)
3.10 - 3.40 (2H, m, Azetidin)
3.60 (2H, dd, CONHCH₂, J=5.7 Hz)
4.36 (1H, Ar2CH)
6.45 - 6.75 (1H, m, NH)
6.50 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.00 - 7.50 (11H, m, Ar, Py)
7.62 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.65 - 7.90 (1H, m, Py)
8.50 - 8.70 (1H, m, Py)
8.70 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 9

N-(4-Diphenylmethyl-morpholin-2-ylmethyl)-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 250)

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 6.

Ansatzgröße: 2,3 g (15,6 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 5,4 g (42,5 mmol) Oxalylchlorid und 3,6 g (14,7 mmol) 2-Aminomethyl-4-diphenylmethylmorpholin.

Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 40 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 15 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dreimal über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (95/5, 90/10 und 90/10) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt

ein amorpher Feststoff mit Schmp. 71-74°C; Ausbeute: 0,8 g (13%).



IR-Spektrum (KBr) :	$\nu(\text{NH})$	3270 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=O})$	1655, 1540 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=C})$	1620 cm^{-1}

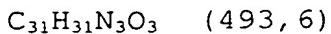
$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3)$:	1.70 - 2.30 (2H, m, Morpholin)
	2.55 - 2.90 (2H, m, Morpholin)
	3.00 - 3.35 (1H, m, Morpholin)
	3.50 - 4.00 (4H, m, CONHCH_2 ,
	Morpholin)
	4.20 (1H, Ar_2CH)
	6.00 - 6.25 (1H, m, NH)
	6.47 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
	7.00 - 7.55 (11H, m, Ar, Py)
	7.60 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.7$ Hz)
	7.65 - 7.90 (1H, m, Py)
	8.50 - 8.70 (1H, m, Py)
	8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 10

N-[4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 178)

5,0 g (20,0 mmol) 95%iges 9-Fluorenon-4-carbonsäurechlorid werden in 70 ml abs. Dichlormethan gelöst und 6,5 g (18,2 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acryl-

amid Dihydrochlorid (Substanz 14 als Dihydrochlorid) werden zugegeben. Die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt und 4,0 g (40,0 mmol) TEA gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan werden zugetropft. Der Ansatz wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 150 ml 10%ige Na-tronlauge zugegeben und ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (96/4 bis 95/5) vorgereinigt und anschließend durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/CH₃OH (95/5) gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt das Produkt als gelber glasierter Feststoff mit Schmp. 80-82°C; Ausbeute: 2,3 g (25%).



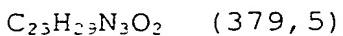
IR-Spektrum (KBr):	ν (NH)	3320 cm ⁻¹
	ν (C=O)	1730, 1640 cm ⁻¹
	ν (C=C)	1620 cm ⁻¹

¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃):	0.70 - 2.05 (1H, m, Piperidin,
	Piperidin-(CH ₂) ₃)
	2.60 - 3.80 (5H, m, Piperidin,
	CONH <u>CH₂</u>)
	4.70 - 5.05 (1H, Piperidin)
	5.85 - 6.20 (1H, m, NH)
	6.47 (1H, d, CH= <u>CHCO</u> , J=15.7 Hz)
	7.15 - 7.90 (10H, m, Ar, Py,
	CH= <u>CHCO</u>)
	8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
	8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

Beispiel 11

N-[3-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 39)

2,4 g (16,2 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure und 2,3 ml (16,2 mmol) TEA werden in 50 ml abs. Toluol suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß und leichter Kühlung wird eine Lösung von 1,5 ml (15,5 mmol) Chlorameisensäureethylester in 20 ml abs. Toluol zugetropft. Diese gelbe Suspension wird zwei Stunden bei RT gerührt und dann wird eine Lösung von 3,5 g (14,1 mmol) 3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propylamin in 20 ml abs. Toluol zugetropft. Die Mischung wird zwei Stunden bei RT gerührt und anschließend in der Wärme dreimal mit je 10 ml Wasser, 2M Natronlauge und wieder Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird im Vakuum eingedengt und der orangefarbene, ölige Rückstand zweimal über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (90/9/1 und 95/5/0 bis 90/10/0) chromatographisch gereinigt und aus 10 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 100-102°C; Ausbeute: 1,9 g (35%).



IR-Spektrum (KBr) :	ν (NH)	3290 cm ⁻¹
	ν (C=O)	1650, 1530 cm ⁻¹
	ν (C=C)	1610 cm ⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.50 - 2.45 (8H, m, Piperidin,
C-CH₂-C)
2.70 - 3.00 (2H, m, Piperidin)
3.25 - 3.80 (7H, m, Piperidin,
CONHCH₂, Ar-CH₂, O-CH₂)
6.54 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
6.70 - 6.95 (1H, m, NH)
7.25 - 7.50 (6H, m, Ar, Py)
7.69 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
7.80 - 8.00 (1H, m, Py)
8.60 - 8.75 (1H, m, Py)
8.75 - 8.90 (1H, m, Py)

Beispiel 12

N-[6-(1-Diphenylmethyl-piperidin-3-yl-carbonyl-amino)-hexyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 103)

1,79 g (12,0 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure und 4,0 g (39,5 mmol) TEA werden in 80 ml abs. Dichlormethan suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 2,2 g (14,3 mmol) 88%iges HOBT und 2,76 g (14,4 mmol) EDC werden zugegeben und die Mischung 30 min unter Eiskühlung gerührt. 5,6 g (12,0 mmol) 1-Diphenylmethyl-piperidin-3-carbonsäure-(6-amino-hexyl)-amid Dihydrochlorid werden zugegeben und die Mischung wird ohne Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz zweimal mit 50 ml 2M Natronlauge und 70 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (96/4 bis 95/5) chromatographisch gereinigt

und aus 70 ml Acetonitril kristallisiert. Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 129-131°C; Ausbeute: 3,9 g (62%).



IR-Spektrum (KBr) :	$\nu(\text{NH})$	3300 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=O})$	1640, 1540 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=C})$	1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) : 1.20 - 2.95 (17H, m, Piperidin, C-(CH_2)₄-C)
 3.15 - 3.55 (4H, m, CONH CH_2)
 4.24 (1H, Ar₂CH)
 6.30 - 6.55 (1H, m, NH)
 6.57 (1H, d, CH= CHCO , J=15.7 Hz)
 7.05 - 7.45 (11H, m, Ar, Py)
 7.62 (1H, d, CH= CHCO , J=15.7 Hz)
 7.65 - 8.00 (2H, m, Py, NH)
 8.50 - 8.60 (1H, m, Py)
 8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

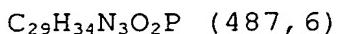
Beispiel 13

N-[4-(1-Diphenylphosphinyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 232)

1,06 ml (5,55 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid werden in 20 ml abs. THF gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt. 2,0 g (5,55 mmol) N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid Dihydrochlorid (Substanz

126

14 als Dihydrochlorid) und 2,3 ml (16,6 mmol) TEA werden in 90 ml abs. THF suspendiert und unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung vier Tage bei RT gerührt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 70 ml 10%iger Natronlauge auf und extrahiert zweimal mit je 100 ml CHCl₃. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (90/10) vorgereinigt, anschließend durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/CH₃OH (90/10) weiter gereinigt und aus 30 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 154–155°C; Ausbeute: 1,04 g (30%).



IR-Spektrum (KBr):	ν (NH)	3260 cm ⁻¹
	ν (C=O)	1650, 1550 cm ⁻¹
	ν (C=C)	1610 cm ⁻¹

¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃):	0.90 – 1.80 (11H, m, Piperidin,
	Piperidin-(CH ₂) ₃)
	2.55 – 2.95 (2H, m, Piperidin)
	3.10 – 3.55 (4H, m, Piperidin,
	CONHCH ₂)
	6.59 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)
	6.55 – 6.80 (1H, m, NH)
	7.15 – 8.00 (13H, m, Ar, Py,
	CH=CHCO)
	8.50 – 8.60 (1H, m, Py)
	8.60 – 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 14

N-[4-(1-Benzyl-piperidin-3-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz40)

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 6.

Ansatzgröße: 2,6 g (17,4 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 1,6 ml (19,0 mmol) Oxalylchlorid und 3,9 g (15,8 mmol) 4-(1-Benzyl-piperidin-3-yl)-butylamin in 100 ml abs. Dichlormethan.

Die Reaktionszeit wird auf 6 Stunden bei RT verlängert. Bei der Aufarbeitung wird der Ansatz mit 50 ml 1M Natronlauge gewaschen und die wäßrige Phase mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand zweimal über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (93/7 und 95/5) chromatographisch vorgereinigt, anschließend durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/CH₃OH (95/5 und 97/3) weiter gereinigt und aus 5 ml Essigsäureethylester kristallisiert. Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 80-82°C; Ausbeute: 0.9 g (15%).

C₂₄H₃₁N₃O (377,5)

IR-Spektrum (KBr) :	$\nu(\text{NH})$	3300 cm ⁻¹
	$\nu(\text{C=O})$	1650, 1530 cm ⁻¹
	$\nu(\text{C=C})$	1610 cm ⁻¹

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): 1.00 - 2.10 (13H, m, Piperidin,
Piperidin-(CH₂)₃)
2.65 - 2.95 (2H, m, Piperidin)
3.37 (2H, dt, CONHCH₂, J=6.5 Hz,
J=12.7 Hz)
3.50 (2H, s, Ar-CH₂)
5.65 - 5.95 (1H, m, NH)
6.46 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
7.10 - 7.40 (6H, m, Ar, Py)
7.62 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)
7.65 - 7.90 (1H, m, Py)
8.50 - 8.65 (1H, m, Py)
8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

Beispiel 15

N-[4-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 242)

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 6. Bei der Zugabe des Amins wird auch TEA mitzugetropft.

Ansatzgröße: 16,4 g (110 mmol) 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure, 18,9 g (150 mmol) Oxalylchlorid, 25,6 g (100 mmol) 4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-butylamin und 10,1 g (100 mmol) TEA in 300 ml abs. Dichlormethan.

Bei der Aufarbeitung wird zu der Reaktionslösung 100 ml 10%ige Natronlauge zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird

in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10) gelöst und durch eine kurze Kieselgelschicht filtriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt das Rohprodukt als rotes Öl (44,0 g). Zur Reingung wird mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5) an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 26,5 g (68 %) als gelbes, viskoses Öl.



IR-Spektrum (KBr) :	$\nu(\text{NH})$	3250 cm^{-1}
	$\nu(\text{C=O})$	$1670, 1540 \text{ cm}^{-1}$
	$\nu(\text{C=C})$	1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3)$:	0.80 - 1.90 (2OH, m, Piperidin,
	Piperidin- $(\text{CH}_2)_3$,
	tert. Butyl)
	2.30 - 2.90 (2H, m, Piperidin)
	3.10 - 3.60 (2H, m, Piperidin)
	3.80 - 4.30 (2H, m, CONHCH_2)
	6.15 - 6.55 (1H, m, NH)
	6.43 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.6 \text{ Hz}$)
	7.05 - 7.85 (2H, m, Py)
	7.51 (1H, d, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.6 \text{ Hz}$)
	8.35 - 8.55 (1H, m, Py)
	8.55 - 8.70 (1H, m, Py)

Beispiel 16

N-[4-(Piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid
Dihydrochlorid (Substanz 14 als Dihydrochlorid)

44,0 g (<113,5 mmol) rohes N-[4-[N-(tert-Butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid (Substanz 242) werden in 400 ml Ethanol gelöst und mit 26,0 ml konz. Salzsäure versetzt. Die Mischung wird drei Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbe Rückstand wird aus 500 ml Isopropanol kristallisiert. Es verbleiben beigefarbene Kristalle vom Schmp. 178-188°C; Ausbeute: 32,6 g (90%).

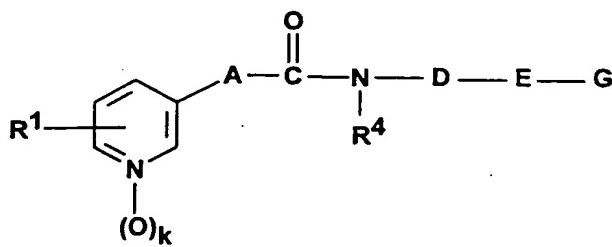
$C_{17}H_{25}N_3O \bullet 2 HCl$ (360, 3)

IR-Spektrum (KBr) :	ν (NH)	3260 cm^{-1}
	ν (C=O)	1670, 1545 cm^{-1}
	ν (C=C)	1630 cm^{-1}

Die Erfindung wird, ohne sie zu beschränken, anhand der in der folgenden Tabelle 2 aufgelisteten weiteren Synthesebespiele noch näher erläutert.

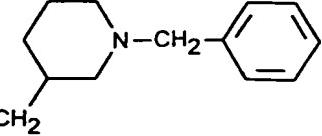
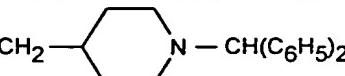
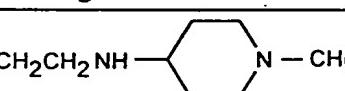
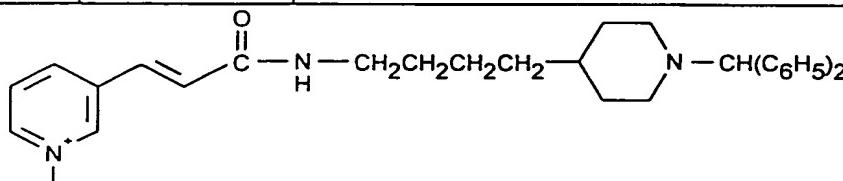
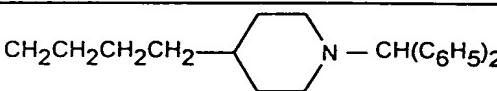
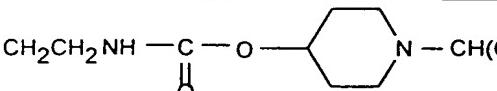
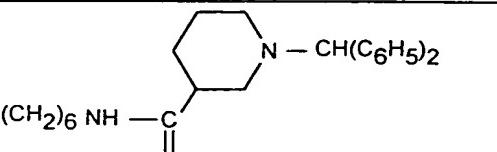
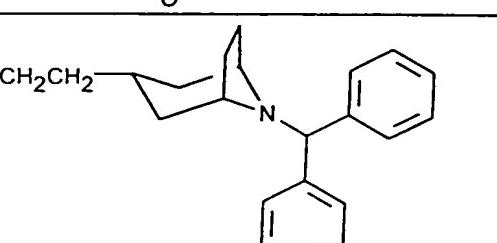
Tabelle 2:

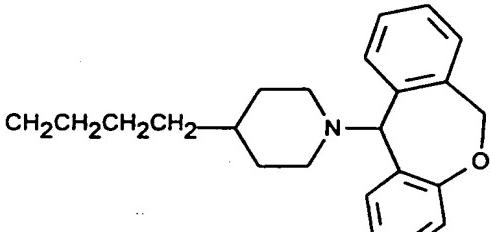
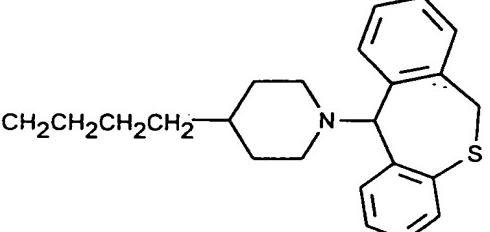
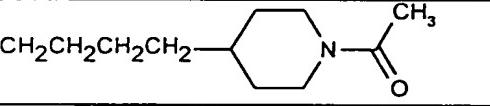
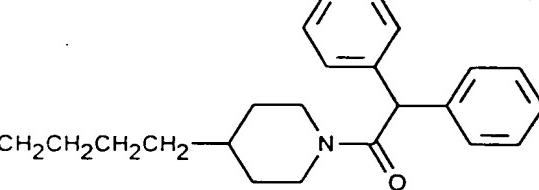
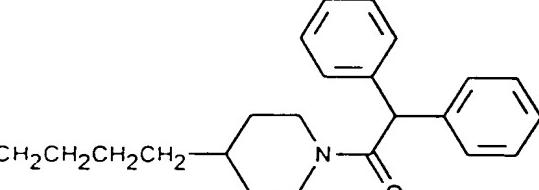
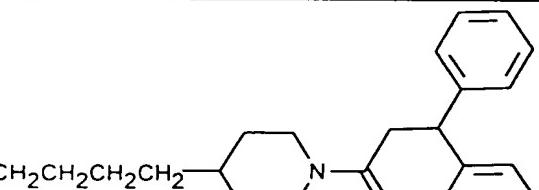
Hergestellte
Verbindungen
der Formel (I)

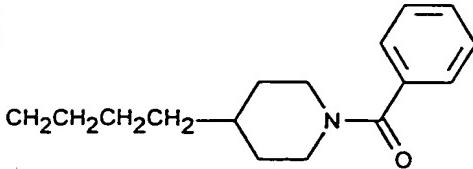
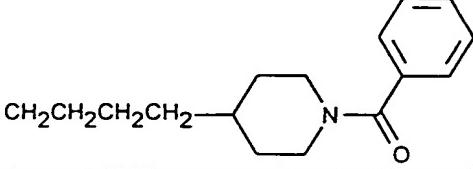
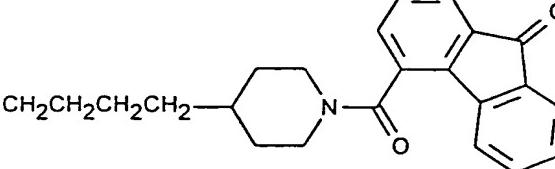
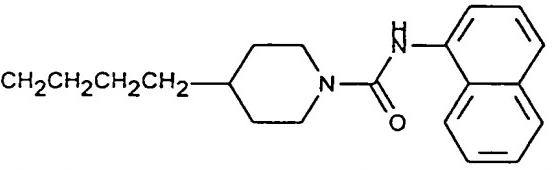
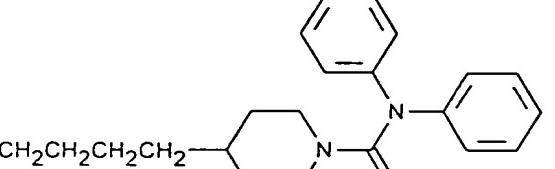
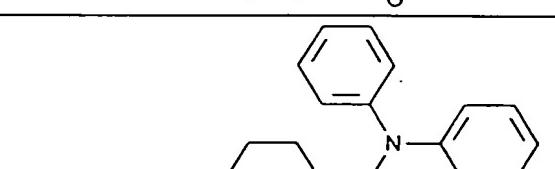
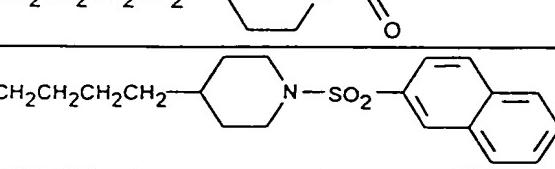


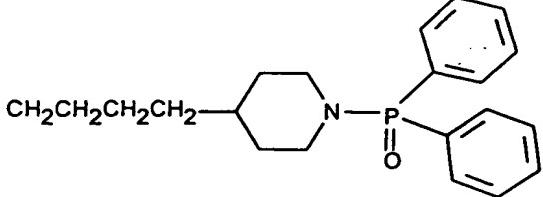
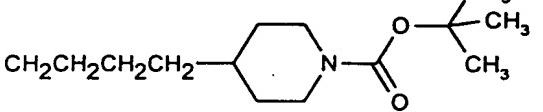
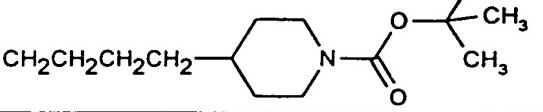
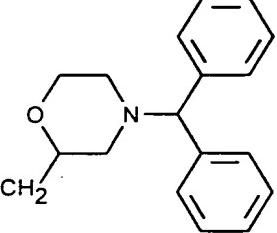
Nr	R ¹	A	D-E-G	Schmp.[°C] ¹ (Lösemittel)
1	H	CH=CH		72-74 (amorph; CHCl3/MeOH)
4	H	CH=CH		164-165 (EE)
14	H	CH=CH		140-142 (amorph; CH2Cl2)
14	H	CH=CH		178-188 ² (iPrOH)
15	H	CH=CH-CH=CH		197-202 ² (iPrOH)
39	H	CH=CH		100-102 (EE)

131

Nr	R'	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel)
40	H	CH=CH		80-82 (EE)
54	H	CH=CH		135-136 (EE)
59	H	CH=CH		221-223 (MeOH)
62	H	CH=CH		139-140 (EE)
63				ca. 205 (Zers.) (CHCl3)
65	H	$\text{CH} \equiv \text{C}$ CN		142-144 (MeCN)
70	H	CH=CH-CH=CH		164-166 (MeCN)
97	H	CH=CH		178-180 (EE)
103	H	CH=CH		129-131 (MeCN)
107	H	CH=CH		190-192 (MeCN)

Nr	R ¹	A	D-E-G	Schmp.[°C] (Lösemittel)
134	H	CH=CH		139-141 (EE)
136	H	CH=CH		89-91 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)
140	H	CH=CH		Harz ³
150	H	CH=CH		161 (EtOH/Et ₂ O)
151	H	CH=CH-CH=CH		77-79 (EE/BuCl)
153	H	CH=CH		105-106 (MeCN/MTBE)

Nr	R'	A	D-E-G	Schmp.[°C] ¹ (Lösemittel)
159	H	CH=CH		100-102 (MeCN)
162	H	CH=CH-CH=CH		133-135 (EE/BuCl)
178	H	CH=CH		80-82 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)
195	H	CH=CH		198-200 (iPrOH)
199	H	CH=CH		132-134 (EE)
200	H	CH=CH-CH=CH		146-148 (iPrOH)
219	H	CH=CH		85-87 (amorph; CHCl ₃ /MeOH)

Nr	R'	A	D-E-G	Schmp.[°C] ¹ (Lösemittel)
232	H	CH=CH		154-155 (EE)
242	H	CH=CH		Öl ²
243	H	CH=CH-CH=CH		135-136 (EE)
250	H	CH=CH		71-74 (amorph; CHCl3/MeOH)

¹ MeOH = Methanol
 EE = Ethylacetat
 iPrOH = Isopropanol
 MeCN = Acetonitril
 EtOH = Ethanol
 Et₂O = Diethylether
 BuCl = 1-Chlorbutan
 MTBE = Methyl-tert.butylether

² als Dihydrochlorid
³ säulenchromatographisch gereinigt

Zur besseren Erläuterung der Herstellung der Endprodukte sind im folgenden mehrere Beispiele für die Herstellung von Ausgangsverbindungen beschrieben.

SYNTHESE VON AUSGANGSVERBINDUNGEN

Beispiel 1A

4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-butan-1-ol

100 g (458 mmol) 4-Piperidin-4-yl-butan-1-ol Hydrochlorid werden in 120 ml Wasser gelöst, mit 216 ml (1550 mmol) TEA versetzt und auf ca. 5-10°C abgekühlt. 122 g (559 mmol) Di-tert-butyldicarbonat gelöst in 400 ml THF werden unter weiterer Kühlung innerhalb von vier Stunden zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung bei RT über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird das THF im Vakuum größtenteils entfernt und der Rückstand wird zweimal mit 300 ml und 200 ml CHCl₃ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute: 136 g (102%).

Beispiel 2A

2-[4-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion

136 g (<528 mmol) 4-[1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl]-butan-1-ol (Rohprodukt), 135,3 g (516 mmol) Triphenylphosphin und 75,9 g (516 mmol) Phthalimid werden in 1800 ml THF suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre und leichter Kühlung (auf ca. 15°C) werden 89,9 g (516 mmol) Azodicarbon-säurediethylester innerhalb von drei Stunden zugetropft. Die Mischung wird ohne weitere Kühlung bei RT über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand wird in 500 ml Essigsäureethylester gelöst und über Nacht bei 0°C gehalten. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃ chromatographisch gereinigt und nach dem Abziehen des Lösungsmittels aus 200 ml Isopropanol kristallisiert. Es verbleiben farblose Kristalle vom Schmp. 100-102°C; Ausbeute: 108,5 g (57%).

Beispiel 3A

4-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-butylamin

113,0 g (292 mmol) 2-[4-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-butyl]-isoindol-1,3-dion werden in 600 ml Ethanol gelöst und mit 29,3 g (585 mmol) Hydrazin Hydrat versetzt und drei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird die Mischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in der Wärme (ca.

50°C) zwischen 500 ml Toluol und 500 ml 10%iger Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird noch einmal mit 50 ml 10%iger Natronlauge und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand bei 70°C im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute an farblosen Öl: 64,0 g (85%).

Beispiel 4A

(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-ylmethyl)-amin

Zu einer Suspension von 3,1 g (80 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml abs. THF wird eine Lösung von 10,0 g (40 mmol) 1-Diphenylmethyl-azetidin-3-carbonitril in 20 ml abs. THF bei RT zugetropft und über Nacht gerührt. Der Ansatz wird vorsichtig mit 2 ml Ethanol versetzt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und zwischen CHCl₃ und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 50 ml CHCl₃ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (90/10/0 bis 90/10/1) chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 5,6 g (55%) an langsam erstarrendem Harz.

Beispiel 5A**3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propylamin**

10,0 g (40,9 mmol) 3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propionitril werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Die Mischung wird bei RT unter Wasserstoffatmosphäre bis zur Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoffs (ca. zwei Tage) gerührt. Die Mischung wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in einer Kugelrohr-Apparatur destilliert. Ausbeute an farblosem Öl: 7,5 g (73%).

Beispiel 6A**1-Diphenylmethyl-piperidin-3-carbonsäure Hydrochlorid**

15,7 g (100 mmol) Piperidin-3-carbonsäureethylester und 30,4 g (220 mmol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml DMF vorgelegt und 24,1 g Diphenylmethylbromid werden zugetropft. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit 150 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 50 ml 10%iger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 10%iger Natronlauge basisch gestellt und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethyl-ester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden auf ca. 0°C abgekühlt und der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 20,5 g (63%) an Verbindung 1-Diphenylmethyl-piperidin-3-carbonsäureethylester mit

einem Schmp. von 166-168°C. Diese Verbindung wird zusammen mit 24 ml 20%iger Salzsäure in 100 ml Wasser 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und aus 70 ml Methanol kristallisiert. Ausbeute: 15,6 g (74%).

Beispiel 7A

1-Diphenylmethyldipiperidin-3-carbonsäure-(6-aminohexyl)-amid

10,0 g (33,8 mmol) 1-Diphenylmethyldipiperidin-3-carbonsäure Hydrochlorid werden analog Beispiel 6 mit 8,6 g (68 mmol) Oxalylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt. Dieses wird in abs. Dichlormethan suspendiert und mit 6,64 g (30,7 mmol) N-(tert-Butoxycarbonyl)-hexandiamin und 3,1 g (30,7 mmol) TEA versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird anschließend eingeeengt, in CHCl₃ aufgenommen und einmal mit 50 ml 10%iger Natronlauge und zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (100/0 bis 98/2) chromatographisch gereinigt und in 80 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 6 ml konz. Salzsäure wird die Mischung 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mit je 30 ml Toluol azeotrop entwässert und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das Harz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute: 6,8 g (71%).

Beispiel 8A**4-(1-Benzylpiperidin-3-yliden)-butyronitril**

77,3 g (188,3 mmol) 3-Cyanopropyl-triphenylphosphonium-bromid werden in 300 ml Toluol suspendiert und mit 22,0 g (191,9 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt. Die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 0°C abgekühlt und eine Lösung aus 34,6 g (182,8 mmol) 1-Benzyl-3-piperidon in 50 ml Toluol wird unter Kühlung zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei ca. 0°C stehen gelassen und anschließend mit 200 ml Toluol verdünnt und zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit 150 ml halbkonzentrierter Salzsäure extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Phase mit 200 ml 10%iger Natronlauge basisch gestellt und zweimal mit je 250 ml Toluol extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH (97/3) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein hellbraunes Öl das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird. Ausbeute: 47,4 g (90%).

Beispiel 9A**4-(1-Benzylpiperidin-3-yl)-butylamin**

8,0 g (33,3 mmol) 4-(1-Benzylpiperidin-3-yliden)-butyronitril werden in 80 ml Ethanol gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Die Mischung wird bei ca. 50°C unter Wasserstoffatmosphäre bis zum Verbrauch der theoretischen Menge aufzunehmenden Wasserstoffs (ca. 5 Tage) gerührt. Die Mischung wird vom Katalysator abfiltriert

und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zweimal über Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (90/10/1) chromatographisch gereinigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird. Ausbeute: 3,9 g (47%).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe lassen sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate einzeln oder in Kombination untereinander, gegebenenfalls auch unter Zusatz anderer Wirkstoffe, zu den gewünschten Arzneimitteln verarbeiten. Im Falle der Kombination erfindungsgemäßer Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen können diese auch gegebenenfalls, je nach den Erfordernissen, in verschiedenen Arzneiformen getrennt nebeneinander in den Arzneipackungen vorliegen, z.B. als Tabletten neben Ampullen.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, bei dem ein Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I), worin die Substituenten die oben bezeichneten Bedeutungen aufweisen, zur Behandlung von Tumoren bzw. als Zytostatikum, Cancerostatikum oder als Immunsuppressivum, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren zytostatischen oder immunsuppressiven Wirkstoffen oder anderen bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Wirkstoffen verabreicht wird.

Ferner betrifft die Erfindung einen Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I) zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren, bei dem die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit einer oder mehrerer medizinischer Indikationen bei Tumoren oder zur Immunsuppression, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen, vorgenommen wird.

Auch die Verwendung eines oder mehrerer Stoffe gemäß Formel (I), jedoch einschließlich (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere im Zusammenhang mit einer oder mehrerer medizinischer Indikationen bei der Behandlung von Tumoren oder zur Immunsuppression, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen, vorgenommen wird.

nenfalls in Kombination mit weiteren, bei diesen Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen bzw. die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I) in einem entsprechenden Diagnoszierverfahren stellt eine erfindungsgemäße Ausgestaltung dar.

Die jeweils geeigneten Tumorindikationen werden im letzten Abschnitt der Beschreibung bei der Besprechung der pharmakologischen Testbefunde erläutert.

Ebenso gehört zum erfindungsgemäßen Schutzzumfang ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen gemäß Formel (I), das in dem Verarbeiten dieser Wirkstoffe zusammen mit jeweils geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform besteht.

Je nach in Betracht kommender medizinischer Indikation wird die jeweils zweckmäßige Arzneiform für die geeignete therapeutische Applikation ausgewählt.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I), jedoch einschließlich (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid, zur Behandlung bei den obenstehenden Indikationen.

Zum besseren Verständnis der Erfindung werden im folgenden die Herstellung der jeweils geeigneten Arzneimittel sowie eine Reihe von Beispielen von Arzneiformen beschrieben.

Therapeutische Darreichungsformen

Die Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. deren Einsatz bei der erfindungsgemäßen Verwendung erfolgt in üblicher Weise anhand geläufiger pharmazeutisch-technologischer Verfahren. Dazu werden die Wirkstoffe als solche oder in Form ihrer Salze zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen zu den für die verschiedenen Indikationen und Applikationsorte geeigneten Arzneiformen verarbeitet. Dabei können die Arzneimittel in der Weise hergestellt werden, daß die jeweils erwünschte Freisetzungsraten, z.B. eine rasche Anflutung und/oder ein Retard- bzw. Depoteffekt erzielt werden.

Zu den wichtigsten bei der Tumorbehandlung wie auch bei anderen Indikationen systemisch eingesetzten Arzneimittel gehören die Parenteralia, zu denen die Injektabilia und Infusionen gehören.

Bei der Behandlung von Tumoren werden vorzugsweise Injektabilia verabreicht. Diese werden entweder in Form von Ampullen oder auch als sog. gebrauchsfertige Injektabilia, z.B. als Fertigspritzen oder Einmalspritzen, daneben auch in Durchstechflaschen zur mehrmaligen Entnahme hergerichtet. Die Verabreichung der Injektabilia kann in Form der subkutanen (s.c.), intramuskulären (i.m.), intravenösen (i.v.) oder intrakutanen (i.c.) Applikation erfolgen. Die jeweils zweckmäßigen Injektionsformen können insbesondere als Lösungen, Kristallsuspensionen, nanopartikuläre oder kolloid-disperse Systeme, wie z.B. Hydrosole, hergestellt werden.

Die injizierbaren Zubereitungen können auch als Konzentrate hergestellt werden, welche mit wäßrigen isotonischen Verdünnungsmitteln auf die gewünschte Wirkstoffdosierung eingestellt werden können. Weiterhin können sie auch als Pulver, wie z.B. Lyophilisate, hergestellt werden, die dann vorzugsweise unmittelbar vor der Applikation mit geeigneten Verdünnungsmitteln aufgelöst oder dispergiert werden. Die Infusionen lassen sich ebenfalls in Form von isotonischen Lösungen, Fettémulsionen, Liposomenzubereitungen, Mikroemulsionen, Flüssigkeiten auf Basis von Mischmizellen, z.B. auf Basis von Phospholipiden, zubereiten. Wie Injektabilia können auch Infusionszubereitungen in Form von Konzentraten zum Verdünnen zubereitet werden. Die injizierbaren Zubereitungen können auch in Form von Dauerinfusionen sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Therapie, z.B. in Form von Minipumpen, appliziert werden.

Den parenteralen Arzneiformen können beispielsweise Albumin, Plasmaexpander, oberflächenaktive Stoffe, organische Lösungsmittel, pH-beeinflussende Stoffe, komplexbildende Stoffe oder polymere Stoffe, insbesondere als Substanzen zur Beeinflussung der Adsorption des Wirkstoffes an Protein oder Polymeren oder auch mit dem Ziel hinzugefügt werden, die Adsorption des Wirkstoffes an Materialien, wie Injektionsbestecke oder Verpackungsmittel, beispielsweise Kunststoff oder Glas, zu verringern.

Die Wirkstoffe können in den Parenteralia an Nanopartikel gebunden sein, beispielsweise an feinstverteilte Partikel auf Basis von Poly(meth)acrylaten, Polylactaten, Polyglycolaten, Polyaminsäuren oder Polyetherurethanen. Die parenteralen Zubereitungen können auch als Depotpräparate modifiziert sein, z.B. aufbauend auf dem multiple unit Prinzip,

wenn die Wirkstoffe in feinst verteilter bzw. dispergierter, suspendierter Form oder als Kristallsuspension eingearbeitet sind oder aufbauend auf dem single unit Prinzip, wenn der Wirkstoff eingeschlossen ist in eine Arzneiform, z.B. eine Tablette oder ein Stäbchen, das anschließend implantiert wird. Häufig bestehen diese Implantate oder Depotarzneimittel bei single unit und multiple unit Arzneiformen aus sogenannten bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polyester der Milch- und Glykolsäure, Polyetherurethanen, Polyaminosäuren, Poly(meth)acrylaten oder Polysacchariden.

Als Hilfs- und Trägerstoffe bei der Herstellung von Parenteralia kommen Aqua sterilisata, den pH-Wert beeinflussende Substanzen, wie z.B. organische und anorganische Säuren und Basen sowie deren Salze, Puffersubstanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Isotonisierungsmittel, wie z.B. Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Glucose und Fructose, Tenside bzw. oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren, wie z.B. Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween[®]) oder z.B. Fettsäureester des Polyoxyethylens (Cremophor[®]), fette Öle, wie z.B. Erdnußöl, Sojabohnenöl und Rizinusöl, synthetische Fettsäureester, wie z.B. Ethyloleat, Isopropylmyristat und Neutralöl (Miglyol[®]), sowie polymere Hilfsstoffe wie z.B. Gelatine, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, von die Löslichkeit erhöhenden Zusätzen organischer Lösungsmittel wie z.B. Propylenglycol, Ethanol, N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol oder komplexbildender Stoffe, wie z.B. Citraten und Harnstoff, Konservierungsmittel, wie z.B. Benzoesäurehydroxypropyl- und -methylester, Benzylalkohol, Antioxidantien, wie z.B. Natriumsulfit und Stabilisatoren, wie z.B. EDTA, in Betracht.

Bei Suspensionen erfolgt ein Zusatz von Verdickungsmitteln zum Verhindern des Absetzens der Wirkstoffe von Tensiden und Peptisatoren, um die Aufschüttelbarkeit des Sediments zu sichern, oder von Komplexbildnern wie EDTA. Es lassen sich auch mit verschiedenen Polymeren Wirkstoffkomplexe erzielen, beispielsweise mit Polyethylenglykolen, Polystyrol, Carboxymethylcellulose, Pluronics® oder Polyethylenglykolsorbitanfettsäureestern. Der Wirkstoff lässt sich auch in Form von Einschlußverbindungen, z.B. mit Cyclodextrinen, in flüssige Zubereitungen inkorporieren. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Dispergiermittel in Betracht. Zur Herstellung von Lyophilisaten werden Gerüstbildner, wie z.B. Mannit, Dextran, Saccharose, Humanalbumin, Lactose, PVP oder Gelatinesorten verwendet.

Soweit die Wirkstoffe nicht in Form der Base in die flüssigen Arzneizubereitungen eingearbeitet werden, lassen sie sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate in den Parenteralia einsetzen.

Eine weitere systemische Applikationsform von Bedeutung ist die perorale Verabreichung als Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Dragees, Pulver, Pellets, Mikrokapseln, Oblongkomprimate, Granulate, Kautabletten, Lutschpastillen, Kaugummi oder Sachets. Diese festen peroral verabreichtbaren Formen lassen sich auch als Retard- bzw. Depotsysteme herrichten. Dazu zählen Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren mikronisierten Wirkstoffen, Diffusions- und Erosionsformen auf Matrixbasis, z.B. unter Verwendung von Fetten, wachsartigen und/oder polymeren Stoffen, oder sog. Reservoirsysteme. Als Retardiermittel bzw. Mittel zur gesteuerten Freisetzung kommen film- oder matrixbildende Sub-

20.06.96 148

stanzen, wie z.B. Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Poly(meth)acrylatderivate (z.B. Eudragit®), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowohl in organischen Lösungen als auch in Form wässriger Dispersionen in Frage. In diesem Zusammenhang sind auch sogenannte bioadhäsive Präparate zu nennen, bei denen die erhöhte Verweilzeit im Körper durch intensiven Kontakt mit den Körperschleimhäuten erreicht wird. Ein Beispiel eines bioadhesiven Polymers ist z.B. die Gruppe der Carbomere®.

Zur sublingualen Applikation sind insbesondere Komprimate, wie z.B. nicht-zerfallende Tabletten in Oblongform geeigneter Größe mit langsamer Wirkstofffreigabe geeignet. Zum Zwecke einer gezielten Freisetzung der Wirkstoffe in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lassen sich Mischungen aus an den verschiedenen Orten freisetzenden Pellets, z.B. Gemische aus magensaftlöslichen und dünndarmlöslichen bzw. magensaftresistenten und dickdarmlöslichen einsetzen. Dasselbe Ziel der Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lässt sich auch durch entsprechend hergestellte Manteltabletten mit Kern konzipieren, wobei der Mantel den Wirkstoff im Magensaft schnell freisetzt und der Kern den Wirkstoff im Dünndarmmilieu allmählich freigibt. Das Ziel einer gesteuerten Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts lässt sich auch durch Mehrschichttabletten erreichen. Die Pelletgemische mit unterschiedlich freigesetztem Wirkstoff lassen sich in Hartgelatinekapseln abfüllen.

Als weitere Hilfsstoffe zur Herstellung von Komprimaten, wie z.B. Tabletten oder Hart- und Weichgelatinekapseln sowie Dragees und Granulaten werden beispielsweise Gegenkle-

be- und Schmier- und Trennmittel, Dispergiermittel, wie z.B. flammendisperses Siliziumdioxid, Sprengmittel, wie z.B. verschiedene Stärkearten, PVP, Celluloseester als Granulier- oder Retardiermittel, wie z.B. wachsartige und/oder polymere Stoffe auf Eudragit®, Cellulose- oder Cremophor®-Basis eingesetzt.

Antioxidantia, Süßungsmittel, wie z.B. Saccharose, Xylit oder Mannit, Geschmackskorrigenzien, Aromastoffe, Konserverungsmittel, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Direkttablettermittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Stärke und Stärkehydrolysate (z.B. Celutab®), Milchzucker, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon und Dicalciumphosphat, Gleitmittel, Füllstoffe, wie z.B. Lactose oder Stärke, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, wie z.B. Weizen- oder Mais- bzw. Reisstärke, Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Kieselerde, Talkum, Stearate, wie z.B. Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Calciumstearat, Talk, silikonisierter Talk, Stearinäure, Cetylalkohol, hydrierte Fette verwendet.

In diesem Zusammenhang wären auch orale therapeutische Systeme, insbesondere aufbauend auf osmotischen Prinzipien, wie z.B. GIT (gastrointestinales therapeutisches System) oder OROS (orales osmotisches System) zu erwähnen.

Zu den peroral verabreichtbaren Komprimaten zählen auch Brausetabletten oder Tabs, welche beide rasch in Wasser lösliche oder suspendierbare und sofort trinkbare Instantarzneiformen darstellen.

Zu den peroral verabreichbaren Formen zählen auch Lösungen, z.B. Tropfen, Säfte und Suspensionen, die nach den obenstehend angegebenen Verfahren hergestellt werden und zur Erhöhung der Stabilität noch Konservierungsmittel und gegebenenfalls aus Gründen der erleichterten Einnahme noch Aromastoffe und zur besseren Unterscheidbarkeit Farbstoffe sowie Antioxidantia und/oder Vitamine und Süßstoffe, wie Zucker oder künstliche Süßungsmittel enthalten können. Dies gilt auch für Trockensäfte, die vor der Einnahme mit Wasser zubereitet werden. Zur Herstellung flüssig einzunehmender Formen wären auch Ionenaustauscherharze in Verbindung mit einem oder mehreren Wirkstoffen zu erwähnen.

Eine spezielle Abgabeform besteht in der Herrichtung von sog. Schwimmazneiformen, beispielsweise auf Basis von Tabletten oder Pellets, die nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten Gase entwickeln und deshalb an der Oberfläche der Magenflüssigkeit schwimmen. Weiterhin können auch sogenannte elektronisch gesteuerte Abgabesysteme formuliert werden, bei denen die Wirkstoffabgabe über externe elektronische Impulse gezielt auf die individuellen Bedürfnisse eingestellt werden können.

Eine weitere Gruppe systemisch verabreichbarer und gegebenenfalls auch topisch wirksamer Arzneiformen stellen rektal applizierbare Arzneimittel dar. Dazu zählen die Suppositorien und Klistierzubereitungen. Die Klistierzubereitungen können auf Basis von Tabletten mit wässrigen Lösungsmitteln zum Herstellen dieser Verabreichungsform hergerichtet werden. Auf der Grundlage von Gelatine oder anderen Trägerstoffen lassen sich auch Rektalkapseln bereitstellen.

Als Suppositoriengrundlagen kommen Hartfette, wie z.B. Witepsol®, Massa Estarinum®, Novata®, Kokosfett, Glycerol-Gelatine-Massen, Glycerol-Seifen-Gele und Polyethylenglycole in Betracht.

Für die Langzeitapplikation mit einer systemischen Wirkstoffabgabe bis zu mehreren Wochen sind Implantatpreßlinge geeignet, die vorzugsweise auf Basis sog. bioabbaubarer Polymere formuliert sind.

Als weitere wichtige Gruppe der systemisch wirksamen Arzneimittel sind noch transdermale Systeme hervorzuheben, die sich wie die obenstehend genannten rektalen Formen durch die Umgehung des Leberkreislaufs bzw. des Lebermetabolismus auszeichnen. Als transdermale Systeme lassen sich insbesondere Pflaster herstellen, die auf Basis verschiedener Schichten und/oder Mischungen geeigneter Hilfs- und Trägerstoffe den Wirkstoff in gesteuerter Weise über längere oder kürzere Zeiträume abzugeben vermögen. Bei der Herstellung derartiger transdermaler Systeme kommen zum Zwecke einer verbesserten und/oder beschleunigten Penetration die Membrandurchdringung erhöhende Substanzen bzw. Permeationspromotoren, wie z.B. Ölsäure, Azone®, Adipinsäurederivate, Ethanol, Harnstoff, Propylglykol neben geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen wie Lösungsmitteln, polymeren Bestandteilen, z.B. auf Basis von Eudragit®, in Betracht.

Als topisch, lokal oder regional verabreichbare Arzneimittel kommen als spezielle Zubereitungen die folgenden in Betracht: vaginal oder genital applizierbare Emulsionen, Cremes, Schaumtabletten, Depotimplantate, Ovula oder transurethral verabreichbare Instillationslösungen. Für die

ophthalmologischen Applikationen eignen sich streng sterile Augensalben, Lösungen bzw. Tropfen oder Cremes und Emulsionen.

In gleicher Weise können für die Applikation am Ohr entsprechende otologische Tropfen, Salben oder Cremes vorgesehen werden. Für die beiden vorstehend genannten Applikationen ist auch die Verabreichung von halbfesten Zubereitungen, wie z.B. Gelen auf Basis von Carbopolen® oder anderen Polymerverbindungen, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon und Cellulosederivaten möglich.

Zur herkömmlichen Applikation auf der Haut oder auch der Schleimhaut lassen sich übliche Emulsionen, Gele, Salben, Cremes oder mischphasige bzw. amphiphile Emulsionssysteme (Öl/Wasser-Wasser/Öl-Mischphase) sowie Liposomen und Transfersomen nennen. Als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eignet sich beispielsweise Natriumalginat als Gelbildner zur Herstellung einer geeigneten Grundlage oder Cellulosederivate, wie z.B. Guar- oder Xanthangummi, anorganische Gelbildner, wie z.B. Aluminiumhydroxide oder Bentonite (sog. thixotrope Gelbilder), Polyacrylsäurederivate, wie z.B. Carbopol®, Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose oder Carboxymethylcellulose. Weiterhin kommen amphiphile niedermolekulare Verbindungen sowie Phospholipide in Betracht. Die Gele können entweder als Hydrogele auf Wasserbasis oder als hydrophobe Organogele, beispielsweise auf Basis von Gemischen niedermolekularer Paraffinkohlenwasserstoffe und Vaseline vorliegen.

Als Emulgatoren lassen sich anionische, kationische oder neutrale Tenside, beispielsweise Alkaliseifen, Metallseife-

fen, Aminseifen, sulfurierte und sulfonierte Verbindungen, Invertseifen, hohe Fettalkohole, Partialfettsäureester des Sorbitans und Polyoxyethylensorbitans, z.B. Lanette-Typen, Wollwachs, Lanolin oder andere synthetische Produkte zur Herstellung der Öl/Wasser- und/oder Wasser/Öl-Emulsionen einsetzen.

Die hydrophilen Organogele können beispielsweise auf Basis hochmolekularer Polyethylenglykole zubereitet werden. Diese gelartigen Formen sind abwaschbar. Als Lipide in Form fett- und/oder öl- und/oder wachsartiger Komponenten zur Herstellung der Salben, Cremes oder Emulsionen werden Vaseline, natürliche oder synthetische Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, z.B. als Mono-di- oder -triglyceride, Paraffinöl oder vegetabilische Öle, gehärtetes Rizinusöl oder Kokosöl, Schweinefett, synthetische Fette, z.B. auf Capryl-, Caprin-, Laurin- und Stearinsäurebasis wie z.B. Softisan® oder Triglyceridgemischen wie Miglyol® eingesetzt.

Zur Einstellung des pH-Wertes können osmotisch wirksame Säuren und Laugen, z.B. Salzsäure, Citronensäure, Natronlauge, Kalilauge, Natriumhydrogencarbonat, ferner Puffersysteme, wie z.B. Citrat, Phosphat, Tris-Puffer oder Triethanolamin verwendet werden.

Zur Erhöhung der Stabilität können noch Konservierungsmittel, z.B. wie Methyl oder Propylbenzoat (Parabene) oder Sorbinsäure hinzugesetzt werden.

Als weitere topisch applizierbare Formen lassen sich Pasten, Puder oder Lösungen erwähnen. Die Pasten enthalten

20.06.96

154

als konsistenzgebende Grundlagen oft lipophile und hydrophile Hilfsstoffe mit sehr hohem Feststoffanteil.

Die Puder oder topisch applizierbare Pulver können zur Erhöhung der Dispersität sowie des Fließ- und Gleitvermögens sowie zur Verhinderung von Agglomeraten, z.B. Stärkearten, wie Weizen- oder Reisstärke, flammendisperses Siliziumdioxid oder Kieselgerden, die auch als Verdünnungsmittel dienen, enthalten.

Als nasale Applikationsformen dienen Nasentropfen oder Nasensprays. In diesem Zusammenhang können auch Vernebler oder Nasencreme oder -salbe zur Verwendung gelangen.

Nasenspray oder Trockenpulverzubereitungen sowie Dosieraerosole eignen sich darüber hinaus auch zur systemischen Verabreichung der Wirkstoffe.

Diese Druck- bzw. Dosieraerosole und Trockenpulverzubereitungen können inhaliert bzw. insuffliert werden. Derartige Verabreichungsformen haben auch für die direkte, regionale Applikation in der Lunge oder Bronchien und Kehlkopf eine gewisse Bedeutung erlangt. Dabei können die Trockenpulverzusammensetzungen beispielsweise als Wirkstoff-Softpellets, als Wirkstoff-Pulvermischung mit geeigneten Trägerstoffen, wie z.B. Lactose und/oder Glukose formuliert werden. Für die Inhalation oder Insufflation eignen sich übliche Applikatoren, die sich zur Behandlung des Nasen-, Mund- und/oder Rachenraums eignen. Die Wirkstoffe lassen sich auch mittels eines Ultraschallvernebelungsgerätes applizieren. Als Treibgase für Aerosol-Sprühformulierungen bzw. Dosieraerosole eignen sich z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227, wobei nichtflu-

orierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie z.B. Propan, Butan oder Dimethylether bevorzugt sein können. Anstelle der Dosieraerosole lassen sich auch treibgasfreie, manuelle Pumpssysteme verwenden.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine oder Sojalecithin.

Für die regionale Applikation *in situ* sind z.B. Lösungen zur Instillation, beispielsweise zur transurethralen Verabreichung bei Blasentumoren oder Genitaltumoren, oder zur Perfusion bei Lebertumoren oder anderen Organcarcinomen geeignet.

Die jeweils geeigneten Arzneiformen lassen sich in Einklang mit den Rezepturvorschriften und Verfahrensweisen auf der Basis pharmazeutisch-physikalischer Grundlagen, wie sie beispielsweise in den folgenden Handbüchern beschrieben und in den vorliegenden Erfindungsgegenstand im Hinblick auf die Herstellung der jeweils geeigneten Arzneimittel eingeschlossen sind:

Physical Pharmacy (A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata), 2nd Ed., Philadelphia Pennsylvania, (1970), dt. Ausgabe: Physikalische Pharmazie, (1987), 3. Auflage, Stuttgart;

R. Voigt, M. Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984), 5. Auflage;

P.H. List, Arzneimformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1985), 4. Auflage;

H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1991), 2. Auflage;

A.T. Florence, D. Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, The Maximillan Press Ltd., Hongkong, (1981);

L.A. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, (1994), 8. Auflage;

Y.W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1987);

K.E. Avis, L. Lachmann, H.A. Liebermann, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volum 2, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1986);

B.W. Müller, Controlled Drug Delivery, Paperback APV, Band 17, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);

H. Asch, D. Essig, P.C. Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1984);

H.A. Liebermann, L. Lachman, J.B. Schwartz, Pharmaceutical Desage forms: Tablets, Volume 1, Marcel Dekker Inc. New York, 2. Auflage (1989);

D. Chulin, M. Deleuil, Y. Pourcelot, Powder Technology and Pharmaceutical Processes, in J.C. Williams, T. Allen, Handbook of Powder Technology, Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo, (1994);

J.T. Carstensen, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster - Basel, (1993).

ARZNEIMITTEL-HERSTELLUNGSBEISPIELE

1. Injektionstherapeutika

a) Parenterale Lösung

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	5,000 g
Natriumhydrogenphosphat	5,000 g
Natriumtartrat	12,000 g
Benzylalkohol	7,500 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

b) Penterale Lösung

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	1,000 g
Salzsäure verdünnt	5,000 g
Natriumchlorid	6,000 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Die Lösung wird nach einem üblichen Verfahren durch Rühren hergestellt; durch Säurezugabe wird die Arzneiform auf einen geeigneten pH-Wert eingestellt und anschließend in 100 ml Vials abgefüllt und sterilisiert. Ein Vial enthält 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

c) Parenterale Dispersion

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	10,000 g
Sojalecithin	20,000 g
gesättigte Triglyceride	100,000 g
Natriumhydroxid	7,650 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000,000 ml

Der erfindungsgemäße bzw. erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff wird in den gesättigten Triglyceriden dispergiert. Dann wird unter Rühren das Sojalecithin hinzugefügt und im Anschluß daran die wäßrige Lösung von Natriumhydroxid mit anschließender Homogenisierung dazugegeben. Die Dispersion wird sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

d) Bioabbaubare parenterale Depotarzneiform

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	10,000 g
Polymilchsäure/-glykolsäurepolymerisat	70,000 g
Polyvinylpyrrolidon	0,200 g
Gelatine	2,000 g
Sojalecithin	2,000 g
isotone Kochsalzlösung	ad 1000,000 ml

Zunächst wird der Wirkstoff über ein geeignetes Verfahren (Sprühtrocknung, Solvent-Evaporation oder Phasenseparation) in das bioabbaubare Polymer, bestehend aus Polymilch- und -glykolsäure eingeslossen und anschließend einem Sterilisationsverfahren unterzogen. Die Partikel werden in eine 2-Kammer-Fertigspritze eingebracht, in die auch die ebenfalls

steril hergestellte Hilfsstofflösung abgefüllt wird. Erst kurz vor der Applikation werden die bioabbaubaren Mikropartikel mit dem Dispersionsmittel gemischt und dispergiert. Eine Fertigspritze enthält 200 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

e) Parenterale Dispersion zur subkutanen Instillation

Erfindungsgemäße oder erfindungsgemäß	
verwendete Verbindung	25.000 g
Sojalecithin	25.000 g
Oleum Arachidis	400.000 g
Benzylalkohol	50.000 g
Miglyole®	ad 1000.000 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem Sojalecithin in Oleum Arachidis dispergiert. Der Benzylalkohol wird in den Miglyolen® gelöst und zu der Dispersion hinzugegeben. Das ganze wird sterilisiert und anschließend in Ampullen mit 2 ml Inhalt abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg Wirkstoff.

f) Parenterale Perfusionslösung

Die unter dem Beispiel b) genannte Lösung lässt sich auch zur Perfusion von beispielsweise der Leber einsetzen.

Bei Bedarf lassen sich anstelle von Ampullen mit Injektionslösung auch sogenannte Durchstechflaschen (Vials), die gegebenenfalls auch konserviert sein können, und Infusionslösungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen in üblicher Weise unter Zusatz von Puffersubstanzen zur Einstellung des physiologischen pH-Wertes bzw. der Isotonie bzw. eines für die Arzneiformung

bestmöglich geeigneten pH-Wertes (Euhydrie) und gegebenenfalls weiteren erforderlichen Nährstoffen, Vitaminen, Aminosäuren, Stabilisatoren und anderen notwendigen Hilfsstoffen, eventuell in Kombination mit weiteren für die genannten Indikationen geeigneten Arzneistoffen bereitstellen.

2. Feste, peroral verabreichbare Arzneimittel

a) Tabletten

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff	10.000 g
Lactose	5.200 g
Stärke, löslich	1.800 g
Hydroxypropylmethylcellulose	900 g
Magnesiumstearat	100 g

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander vermischt und in konventioneller Weise kompaktiert, wobei ein Tablettengewicht von 180 mg eingestellt wird. Jede Tablette enthält 100 mg Wirkstoff. Gewünschtenfalls werden die so erhaltenen Tabletten dragiert, mit einem Filmüberzug versehen bzw. enterisch gecoatet.

b) Drageekerne

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff	10.000 g
flammendisperses Siliziumdioxid	500 g
Maisstärke	2.250 g
Stearinsäure	350 g
Ethanol	3,0 l

Gelatine	900 g
gereinigtes Wasser	10,0 l
Talkum	300 g
Magnesiumstearat	180 g

Aus diesen Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, das zu den gewünschten Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 50 mg Wirkstoff. Die Kerne lassen sich in herkömmlicher Weise zu Dragees verarbeiten. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

c) Trinksuspension in Ampullen

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß		
verwendeter Wirkstoff		0,050 g
Glycerin		0,500 g
Sorbit, 70%ige Lösung		0,500 g
Natriumsaccharinat		0,010 g
Methyl-p-hydroxybenzoat		0,040 g
Aromatisierungsmittel	q.s.	
steriles Wasser	q.s.	ad 5 ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Suspension vermischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

d) Schwerlösliche Sublingualtablette

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,030 g
Milchzucker	0,100 g
Stearinsäure	0,004 g
Talkum purum	0,015 g
Süßungsmittel	q.s.
Aromatisierungsmittel	q.s.
Reisstärke	q.s. ad 0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen unter hohem Druck zu Sublingualtabletten, günstigerweise in Oblongform, kompaktiert.

e) Weichgelatinekapsel

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff	0,050 g
Fettsäureglyceridgemisch (Miglyole®)	q.s. ad 0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem flüssigen Trägergemisch angeteigt und zusammen mit weiteren für die Verkapselung geeigneten Hilfsstoffen vermischt und in elastische Weichgelatinekapseln abgefüllt, die versiegelt werden.

f) Hartgelatinekapsel

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	0,150 g
mikrokristalline Cellulose	0,100 g
Hydroxypropylmethylcellulose	0,030 g
Mannit	0,100 g
Ethylcellulose	0,050 g
Triethylcitrat	0,010 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Mannit gemischt, mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und zu Pellets geformt. Diese werden anschließend in einer Wirbelschichtapparatur mit einer Lösung aus Ethylcellulose und Triethylcitrat in organischen Lösungsmitteln umhüllt. Eine Hartgelatinekapsel enthält 150 mg Wirkstoff.

3. Topisch verabreichbare Arzneiformen

a) Hydrophile Salbe

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	0,500 g
Eucerinum® anhydricum	60,000 g
mikrokristallines Wachs	15,000 g
Vaselinföhlöl	q.s. ad 100,000 g

Die vorstehend genannten Hilfsstoffe werden geschmolzen und zusammen mit dem Wirkstoff zu einer Salbe in herkömmlicher Weise verarbeitet.

b) Lipophile Salbe

Erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß	
verwendeter Wirkstoff	10,000 g
Propylenglykol	50,000 g
Paraffin flüssig	100,000 g
Paraffinwachs	100,000 g
Vaseline	ad 1000,000 ml

Der erfindungsgemäße bzw. erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff wird in Propylenglykol bei ca. 60°C gelöst. Gleichzeitig werden die lipophilen Bestandteile bei 60-70°C aufgeschmolzen und anschließend mit der Wirkstofflösung vereint. Die Salbe wird zunächst bei 60-70°C emulgiert, anschließend auf 35-40°C unter ständigem Emulgieren abgekühlt und dann in 10 g Tuben abgefüllt. Eine Tube enthält 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

4. Inhalationstherapeutika

Weiterer Gegenstand ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie einen erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Base oder ein physiologisch annehmbares Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln enthält.

Im Zusammenhang mit der Arzneimittelherstellung besonders geeignete physiologisch annehmbare Salze der Wirkstoffe sind, wie im Syntheseteil bereits erläutert, von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditions-salze, wie z.B. insbesondere oder darüber hinaus noch Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzo-

at, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulfonat, Methanosulfonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Formiat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat oder das Tricarballylat.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe mittels Inhalation erfolgt erfindungsgemäß auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z.B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wässrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel als Träger und/oder Verdünner suspensiert werden, z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227 können ebenfalls verwendet werden, wobei jedoch nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie Propan, Butan oder Dimethylether, bevorzugt sein können. Dabei können auch treibgasfreie manuelle Pumpensysteme oder, wie untenstehend beschrieben, Trockenpulversysteme zum Einsatz gelangen.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine, Ölsäure.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Arzneimittel mit einem Gehalt an erfindungsgemäßen

Stoffen auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z.B. als Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z.B. Lactose und/oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Einmaldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht, wobei letztere als Trägersubstanz vorzugsweise Glucose und/oder Lactose enthalten.

Als Applikatoren zur Inhalation der einen oder mehrere der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerosole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z.B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß man eine wässrige Lösung der erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe, die gegebenenfalls noch weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert.

a) Dosieraerosol

	Soll pro Hub	Pro Aerosol
		Gew.-%
erfindungsgemäßer bzw.		
erfindungsgemäß		
verwendeter Wirkstoff	0,500 mg	0,66
Stabilisator	0,075 mg	0,10
HFC 134a	75,500 mg	99,24

b) Dosieraerosol

	Soll pro Hub	Pro Aerosol
		Gew.-%
erfindungsgemäßer bzw.		
erfindungsgemäß		
verwendeter Wirkstoff	0,250 mg	0,32
Stabilisator	0,038 mg	0,05
HFC 227	79,180 mg	99,63

In den Beispielen a) und b) wird der mikronisierte Wirkstoff nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entsprechende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z.B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einer für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllvorrichtung in Fluß gehalten. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die Beispiele c) bis d) beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen.

c) Dosier-Trockenpulverformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß
verwendeter Wirkstoff 0,500 mg

d) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß
verwendeter Wirkstoff 0,500 mg
Lactose Ph.Eur. bis zu 2,5 mg oder
bis zu 5,0 mg

20.06.96 170!

e) Trockenpulver-Dosierformulierung

mg/Dosis

erfindungsgemäßer bzw. erfindungsgemäß

verwendeter Wirkstoff 0,250 mg

Lactose Ph.Eur. bis zu 2,5 mg oder
bis zu 5,0 mg

Im Beispiel c) wird der Wirkstoff nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf als Pellets mit einem MMAD zwischen 0,1 und 0,3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehrdosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen d) und e) wird der Wirkstoff mikronisiert, danach Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhhalator gefüllt.

In sämtlichen vorstehend aufgeführten Beispielen können der Wirkstoff oder die Arzneistoffe in Form der jeweils geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Salze bzw. Säureadditions-salze vorliegen, soweit je nach Fall nicht die Base bevorzugt wird.

Im folgenden sind die im Zusammenhang mit den aufgefundenen neuen Indikationen erhaltenen pharmakologischen Testergebnisse auf Basis der speziell strukturierten neuen Stoffe beschrieben.

PHARMAKOLOGISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

1. Wachstumshemmung von menschlichen Tumorzellen

Die tumorwachstumshemmende Aktivität der Substanzen wurde in standardisierten *in vitro* Testsystemen an menschlichen Tumorzellen bestimmt. Die Substanzen ergaben in den Screening-Testen IC₅₀-Werte in einem Konzentrationsbereich von beispielsweise 0,1 nM bis 10 µM.

Beispiel:

HepG2 Zellen wurden in einer Dichte von 20000 Zellen/ml in ♦12-Well♦- Plastikschalen ausgebracht. Die Kultivierung erfolgte in Richters IMEM-ZO Nährmedium mit 5% fötalem Kälberserum (FCS) in einem Brutschrank mit einem Gasgemisch von 5% CO₂ und 95% Luft bei der Temperatur von 37°C. Einen Tag nach dem Ausbringen der Zellen wurde das Kulturmedium abgesaugt und durch frisches Medium ersetzt, welches die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanzen enthielt. Für die einzelnen Konzentrationen und die Kontrolle ohne Testsubstanz wurden jeweils Dreifachansätze gemacht. Drei Tage nach Behandlungsbeginn wurde das Medium mit den Testverbindungen nochmals erneuert. Nach sechs Tagen Substanzinkubation wurde der Test beendet und der Proteingehalt in den einzelnen ♦Wells♦ mit der Sulforhodamin-B-Methode bestimmt (nach P. Skehan et al.: New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990). Aus den Dosis-Wirkungskurven wurden die IC₅₀-Werte (definiert als diejenige Konzentration, durch welche das Zellwachstum um 50% gehemmt wurde) abgelesen und als vergleichendes Maß für die Aktivität der Testverbindungen angegeben.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Testsubstanz Nr.	IC50-Wert [μM]
136	0,002
153	0,002
159	0,0005
178	0,0007
199	0,001

2. Indikationen

Die Verbindungen der Formel 1 und ihre Salze ermöglichen durch ihre ausgezeichnete Hemmung des Wachstums von Tumorzellen eine therapeutische Anwendung bei malignen Erkrankungen von Menschen und Tieren. Die antineoplastische Wirkung der beschriebenen Substanzen kann zur prophylaktischen, adjuvanten, palliativen und kurativen Behandlung von soliden Tumoren, leukämischen Erkrankungen und Lymphomen, sowie zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung bei Menschen und Tieren genutzt werden. Die therapeutische Verwendung ist zum Beispiel bei folgenden Erkrankungen möglich: Gynäkologische Tumore, wie z.B. des Uterus oder der Vagina, Ovarialkarzinom, Hodentumor, Prostatakarzinom, Hautkrebs, Nierenkrebs, Blasentumor, Ösophaguskarzinom, Magenkrebs, Rektalkarzinom, Pankreaskarzinom, Schilddrüsenkrebs, Nebennierentumor, Leukämien und Lymphome, Morbus Hodgkin, Tumorerkrankungen des ZNS, Weichteilsarkom, Knochensarkom, benigne und maligne Mesotheliome, insbesondere aber Darmkrebs, Leberkrebs, Brustkrebs, Bronchial- und Lungenkarzinom, Melanom, akute und chronische Leukämien.

Für die Therapie mit den genannten Substanzen kommen auch benigne papillomatöse Tumore in Betracht. Die vorliegenden *in vitro* Befunde deuten auf eine breite Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Verbindungen hin.

Die neuartige Strukturklasse der Verbindungen besitzt bei der Wirksamkeit gegenüber den verschiedenen Tumorarten ein eigenständiges Wirkprofil. So können beispielsweise Tumore, die gegen herkömmliche Zytostatika resistent sind, durchaus noch auf die neuen Substanzen ansprechen. Des weiteren kommen aufgrund ihrer eigenständigen Charakteristik Kombinationen der neuen Verbindungen mit bekannten chemotherapeutisch verwendeten Pharmazeutika und physikalische oder andere Behandlungsmethoden in Betracht, sofern sich ihre Eigenschaften in geeigneter Weise ergänzen. Die Einbindung der neuen Strukturen in ein Therapieschema ist zum Beispiel in Kombination mit einer oder mehreren Substanzen aus den folgenden Klassen möglich: Antimetabolite (z.B. Cytarabin, 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), Alkylazien (z.B. Busulfan, Carmustin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazine, Melphalan, Thiotepa), DNA-interkalierende Substanzen und Topoisomerasehemmer (z.B. Actinomycin D, Daunorubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Mitoxantron, Etoposid, Teniposid, Topotecan, Irinotecan), Spindelgifte (z.B. Vincristin, Navelbin, Taxol, Taxotere), hormonell aktive Wirksubstanzen (z.B. Tamoxifen, Flutamid, Formestan, Goserelin) oder andere Zytostatika mit komplexen Wirkmechanismen (z.B. L-Asparaginase, Bleomycin, Hydroxiharnstoff). So kann zum Beispiel die Interaktion der neuen Verbindungen mit einem Resistenzmechanismus für herkömmliche Zytostatika (z.B. P-Glykoprotein, MRP, Glutathion-S-Transferase, Metallothionein) resistente Tumorzellen wieder sensitiv machen. Es ist auch eine Kombination mit beispielsweise Strahlentherapie, Hyperthermie oder Immuntherapie anwendbar.

3. Immunsupprimierende Wirkung

Viele Antitumormittel haben nicht nur auf Tumorzellen eine zytotoxische Wirkung, sondern auch auf das Blutzellsystem. Dies führt zu einer Schwächung der Immunabwehr, die wiederum gezielt eingesetzt werden kann, um z.B. die Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation zu unterdrücken. Es ist auch eine Anwendung bei Erkrankungen wie z.B. Psoriasis oder Autoimmunerkrankungen möglich. Um die Möglichkeit für einen therapeutischen Einsatz bei derartigen Erkrankungen zu prüfen, wurde die Substanzwirkung auf frisch isolierte Lymphozyten wie folgt getestet:

Als Lymphozytenquelle diente die Milz einer Swiss-Maus. Aus der Milzzellsuspension wurde über einen Ficollgradienten die Lymphozytenpopulation isoliert und in IMEM-ZO Kulturmedium mit 0,1% Dextran 70000 und 2% fötalem Kälberserum aufgenommen. Die Zellen wurden in einer Dichte von ca. 500000 Zellen/Well/ml in einer 12-Well Schale ausgesät, pro Well 1 ml doppelt konzentrierte Testsubstanzlösung zupipettiert und anschließend bei 37°C und 5% CO₂ im Brutschrank inkubiert. Nach 2 Tagen wurde pro Well ein 1 ml-Aliquot mit jeweils 5 µl der Fluoreszenzfarbstofflösungen von Propidiumiodid (8 mg/ml) und 3,3'-Dihexyloxacarbocyaniniodid (40 µg/ml) versetzt und 3 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden jeweils 10000 Zellen pro Probe am Durchflusszytometer vermessen und der prozentuale Anteil an vitalen Zellen in der Population bestimmt. Anhand der Dosiswirkungskurven wurden IC₅₀-Werte berechnet, die auch in der folgenden Tabelle zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen herangezogen werden:

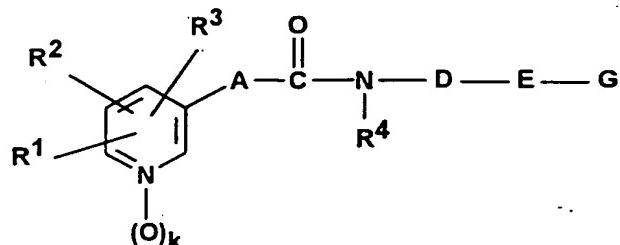
Substanz	IC50 [μ M]
150	0,0002
153	0,00008
159	0,003
195	0,002
199	0,00004

Die eigenständige Strukturklasse der neuen Verbindungen ermöglicht auch eine effiziente Kombination mit bekannten Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Rapamycin, Azathioprin und Glukokortikoiden.

Die Erfindung ist in keiner Weise auf die vorliegend jeweils konkret genannten Wirkstoffkonzentrationen, Dosierungen, Kombinationen mit einem oder mehreren anderen Zytostatika, Tumorhemmern, Cancerostatika, Immunsuppressiva oder weiteren, bei den jeweiligen spezifischen Indikationen geeigneten Arzneistoffen oder der Art von zu therapierendem Tumor oder immunologischer Erkrankung usw. beschränkt.

Ansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R^1 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Aminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Alkenyloxy, insbesondere C₃-C₆-Alkenyloxy, Alkinyloxy, insbesondere C₃-C₆-Alkinyloxy, Alkanoyloxy, insbesondere C₁-C₇-Alkanoyloxy, Alkoxycarbonyloxy, insbesondere C₂-C₇-Alkoxy-carbonyloxy, Alkylthio, insbesondere C₁-C₆-Alkylthio, Alkenylthio, insbesondere C₃-C₆-Alkenylthio, Alkinylthio, insbesondere C₃-C₆-Alkinylthio, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl,

Cycloalkyloxy, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyloxy,
Cycloalkylthio, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkylthio,
Alkoxycarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkoxycarbonyl,
Alkylaminocarbonyl, insbesondere C₂-C₇-Alkyl-
aminocarbonyl,
Dialkylaminocarbonyl, insbesondere C₃-C₁₃-Dialkyl-
aminocarbonyl, oder NR⁵R⁶ bedeutet, wobei

R⁵ und

R⁶ unabhängig voneinander aus Wasserstoff,
Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl,
Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl und
Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl
ausgewählt sind,

R² Wasserstoff, Halogen, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl,
Benzyloxy,
Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl,
Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy oder
Alkanoyloxy, insbesondere C₁-C₇-Alkanoyloxy bedeutet,

wobei R¹ und R², falls sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke bilden, die aus
-(CH₂)₄- und -(CH=CH)₂- und -CH₂O-CR⁷R⁸-O- ausgewählt ist, wobei

R⁷ und

R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R³ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl oder Hydroxyalkyl, insbesondere C₁-C₆-Hydroxyalkyl und

R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, Benzyloxy, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₆-Cycloalkyl oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy bedeuten,

k 0 oder 1 bedeutet,

A Alkenylen, insbesondere C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Alkyl, insbesondere C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder

Alkadienylen mit wenigstens vier C-Atomen, insbesondere C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, sowie Ethinylen,

D ausgewählt ist aus Alkylen, insbesondere C₁-C₁₀-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy,

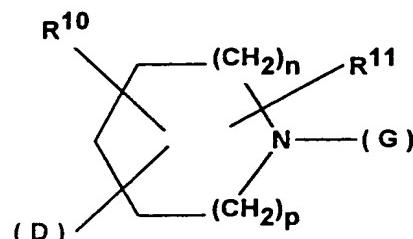
Alkenylen mit mindestens zwei C-Atomen, insbesondere C₂-C₁₀-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

Alkinylen mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₁₀-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, und

Alkylen, insbesondere C₁-C₁₀-Alkylen, Alkenylen mit mindestens zwei C-Atomen, insbesondere C₂-C₁₀-Alkenylen oder Alkinylen mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₁₀-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methyleneinheiten durch O, S, NR⁹, CO, SO oder SO₂ ersetzt sind, wobei

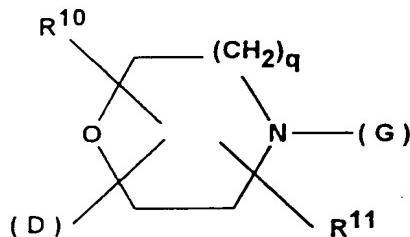
R⁹ aus Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Acyl, insbesondere C₁-C₆-Acyl oder Alkylsulfonyl, insbesondere C₁-C₆-Alkylsulfonyl ausgewählt ist,

E ausgewählt ist aus



(E1)

oder



(E2)

wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und

p unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß n + p ≤ 4 sind und

q 2 oder 3 bedeutet,

R¹⁰ Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder Alkoxycarbonyl mit mindestens zwei C-Atomen, insbesondere C₂-C₇-Alkoxycarbonyl und

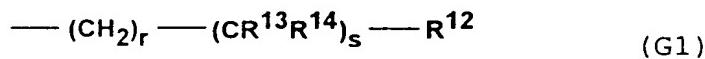
R¹¹ Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe bedeuten, wobei

R¹⁰ und **R¹¹** gegebenenfalls zusammen eine Alkylenbrücke mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, insbesondere C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden,

G aus Wasserstoff,

G₁, **G₂**, **G₃**, **G₄** und **G₅** ausgewählt ist, wobei

G₁ den Rest



darstellt, worin

r eine ganze Zahl von 1 bis 3 oder 0 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, Alkenyl mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₆-Alkenyl, Alkinyl mit mindestens

drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₆-Alkinyl, Cycloalkyl mit mindestens drei C-Atomen, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl,

gesättigten, fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können,

Benzyl oder Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

R¹³ die gleichen Bedeutungen wie R¹² aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist,

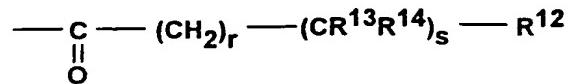
R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

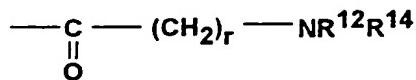
anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

G2 die Reste



(G2a)

oder



(G2b)

bedeutet,

wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung

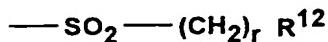


auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

G3 den Rest



(G3)

bedeutet und

G4 den Rest



(G4)

bedeutet, wobei

Ar^1 und Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind sowie

G5 den Rest



(G5)

bedeutet, wobei

R^{15} aus Trifluormethyl, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Alkenyloxy, insbesondere C₃-C₆-Alkenyloxy, oder Benzyloxy ausgewählt ist,

wobei etwaige Arylreste bzw. aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $-\text{NR}^{12}\text{R}^{14}$ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein können, die aus Halogen, Cyano, Alkyl, insbe-

sondere C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertem Alkoxy, insbesondere C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl-oxy, Phenoxy, Mercapto, Alkylthio, insbesondere C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, Alkoxycarbonyl, insbesondere C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Monoalkyl-amino, insbesondere Mono-C₁-C₆-alkylamino, Dialkylamino, insbesondere Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und für zwei benachbar-te Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem aus Methy-lendioxy ausgewählt sind,

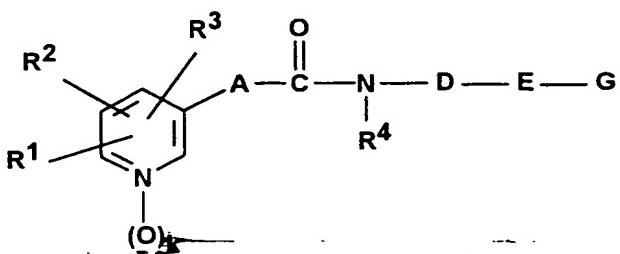
wobei jeweils die Reste Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Hydroxyal-kyll, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkanoyloxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxycarbonyloxy, Alkylthio, Alkenylthio, Al-kinylthio, Alkylen, Acyl, Alkylsulfonyl, Alkenylen, Alkiny-len, Cycloalkyl, Cycloalkyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkylamino-carbonyl oder Dialkylaminocarbonyl der Substituenten R¹ bis R¹³ je nach deren Struktur 1 bis 2 oder 4, 6, 8, 10 oder 12 C-Atome bzw. 2 oder 3 bis 5, 7, 9, 11 oder 13 bzw. 15 C-Atome oder 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 C-Atome aufweisen können, sowie deren

Stereoisomere bzw. deren Gemische und die pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze

mit Ausnahme von (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid.

2. Verbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R^1 Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl, Trifluormethyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_3-C_6 -Alkenyloxy, C_3-C_6 -Alkinyloxy, Benzyloxy, C_1-C_7 -Alkanoyloxy, C_2-C_7 -Alkoxycarbonyloxy, C_1-C_6 -Alkylthio, C_3-C_6 -Alkenylthio, C_3-C_6 -Alkinylthio, C_3-C_8 -Cycloalkyloxy, C_3-C_8 -Cycloalkylthio, C_2-C_7 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_2-C_7 -Alkylaminocarbonyl, C_3-C_{13} -Dialkylamino-carbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Pyridyloxy, Pyridylthio, oder NR^5R^6 bedeutet, wobei

R^5 und

R^6 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl und C_3-C_6 -Alkinyl ausgewählt sind,

R^2 Wasserstoff, Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, Benzyloxy oder C_1-C_7 -Alkanoyloxy bedeutet,

wobei R¹ und R², falls sie benachbart sind, gegebenenfalls eine Brücke bilden, die aus den Brückengliedern -(CH₂)₄- und -(CH=CH)₂- und -CH₂O-CR⁷R⁸-O- ausgewählt ist, wobei

R⁷ und

R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeuten,

R³ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl und

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder Benzyloxy bedeuten,

k 0 oder 1 bedeutet,

A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder

C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenfalls durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl ein- oder zweifach substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, sowie Ethinylen,

D ausgewählt ist aus C₁-C₁₀-Alkylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₆-Alkoxy,

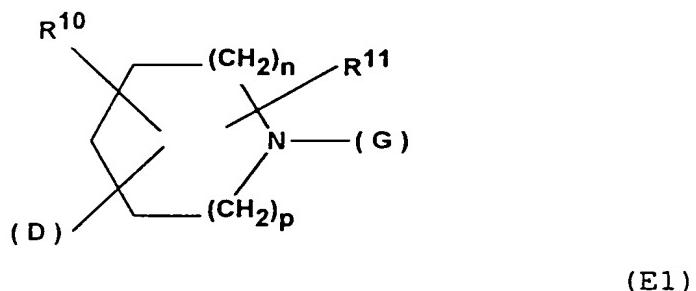
C₂-C₁₀-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,

C₃-C₁₀-Alkinylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert durch C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₆-Alkoxy, und

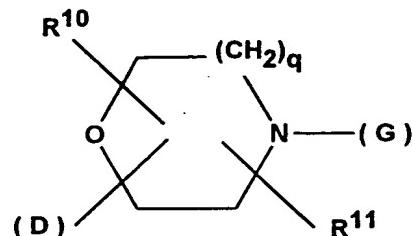
C₁-C₁₀-Alkylen, C₂-C₁₀-Alkenylen oder C₃-C₁₀-Alkinylen, worin jeweils ein bis drei Methyleneinheiten durch O, S, NR⁹, CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind, wobei

R⁹ aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Acyl oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl ausgewählt ist,

E aus



oder



(E2)

ausgewählt ist, wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und

p unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß $n + p \leq 4$ sind und

q 2 oder 3 bedeutet,

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder C₂-C₇-Alkoxykarbonyl und

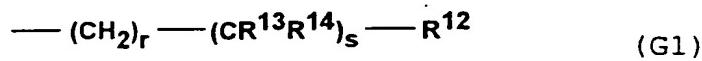
R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe bedeuten, wobei

R¹⁰ und R¹¹ gegebenenfalls zusammen eine C₁-C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bilden,

G aus Wasserstoff,

G₁, G₂, G₃, G₄ und G₅ ausgewählt ist, wobei

G1 den Rest



darstellt, worin

r eine ganze Zahl von 1 bis 3 oder 0 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R^{12} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,

gesättigten, fünf- bis siebengliedrigen Heterocyclen, die ein oder zwei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können,

Benzyl oder Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit

8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome ausgewählt sein können aus N und/oder S und/oder O und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

R¹³ die gleichen Bedeutungen wie R¹² aufweist, aber davon unabhängig ausgewählt ist,

R¹⁴ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl,

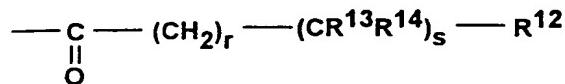
monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten

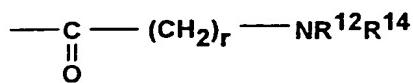
Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgt sein kann,

G2 die Reste



(G2a)

oder



(G2b)

bedeutet,

wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



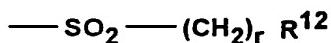
auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierten oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoff-

atom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

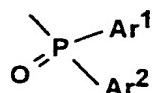
G3 den Rest



(G3)

bedeutet und

G4 den Rest



(G4)

bedeutet, wobei

Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind sowie

G5 den Rest



(G5)

bedeutet, wobei

R¹⁵ aus Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, oder Benzyloxy ausgewählt ist, und wobei

aromatische Ringsysteme in den Substituenten R¹, R², R⁴, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, Ar¹ und Ar² bzw. in dem Ringsystem -NR¹²R¹⁴ unabhängig voneinander durch ein bis drei gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein können, die aus

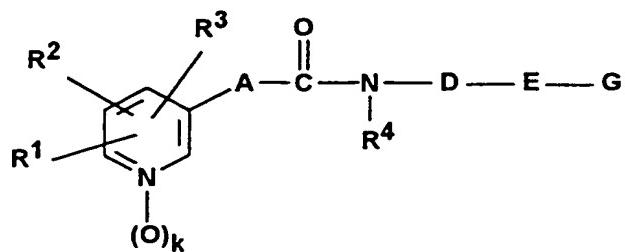
Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, das gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino und für zwei benachbarte Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem aus Methylendioxy ausgewählt sind,

deren Stereoisomere bzw. deren Gemische und die pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze

mit Ausnahme von (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die darin bezeichneten Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ sowie A und D in Zusammenhang mit den in den vorstehenden Ansprüchen gegebenen Substitutionen gemäß der Formel (I)



(I)

die folgenden Bedeutungen aufweisen, wonach

Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod bedeutet,

C₁-C₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt sein kann und vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopropylmethyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Neopentyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylmethyl- oder eine Hexylgruppe bedeutet,

Alkylen beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Octamethylen, Nonamethylen oder Decamethylen bedeutet,

C₃-C₆-Alkenyl geradkettig oder verzweigt sein kann und vorzugsweise eine Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Pentenyl-, 4-Pentenyl-, 2-Methyl-2-butenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2-Hexenyl-, 5-Hexenyl-, 4-Methyl-3-pentenyl- oder 2,2-Dimethyl-3-but enylgruppe bedeutet,

Alkenylen beispielsweise Ethenylen, Propenylen, Butenylen, Pentenylen, Hexenylen, Hexadienylen, Heptenylen, Octenylen, Nonenylen oder Decenylen bedeutet,

C₃-C₆-Alkinyl geradkettig oder verzweigt sein kann und vorzugsweise eine Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 4-Pentinyl-, 5-Hexinyl- oder 4-Methyl-2-pentinylgruppe bedeutet,

Alkinylen beispielsweise Propinylen, Butinylen, Pentinylen, Hexinylen, Heptinylen, Octinylen, Noninylen oder Decinylen bedeutet,

C₃-C₈-Cycloalkyl vorzugsweise Cyclopropyl-, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl bedeutet,

C₁-C₆-Hydroxyalkyl eine Hydroxylgruppe in einem der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkylreste enthält, insbesondere in Form der Hydroxymethyl- und Hydroxyethylgruppe, wobei

C₁-C₆-Alkoxy, **C₃-C₆-Alkenyloxy**, **C₃-C₆-Alkinyloxy** jeweils neben dem Sauerstoffatom eine der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- bzw. C₃-C₆-Alkinylgruppen enthalten und die Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, tert-Butoxy-, Allyloxy- und Propargyloxygruppe bevorzugt sind und unter ganz oder teilweise mit Fluor substituiertem C₁-C₆-Alkoxy beispielsweise Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder 2,2,2-Trifluorethoxy zu verstehen ist,

C₁-C₆-Alkylthio, **C₃-C₆-Alkenylthio**, **C₃-C₆-Alkinylthio** jeweils neben dem Schwefelatom eine der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₆-Alkenyl- oder C₃-C₆-Alkinylgruppen, insbesondere die Methylthio-, Ethylthio-, Isopropylthio- und tert-Butylthiogruppe enthalten,

C_3-C_8 -Cycloalkyloxy und C_3-C_8 -Cycloalkylthio als Cyclopentyloxy- und Cyclopentylthio- bzw. Cylohexyloxy- und Cyclohexylthiogruppen bevorzugt sind,

C_1-C_7 -Alkanoyloxygruppen neben dem Sauerstoffatom einen aliphatischen Acylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen enthalten, insbesondere die Acetoxy-, Propionyloxy- und Pivaloyloxygruppe,

C_2-C_7 -Alkoxycarbonylgruppen neben der Carbonylgruppe eine der vorstehend erwähnten C_1-C_6 -Alkoxygruppen, insbesondere die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Isobutoxycarbonyl- und tert-Butoxycarbonylgruppe enthalten,

C_2-C_7 -Alkoxycarbonyloxygruppen neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend erwähnten C_2-C_7 -Alkoxycarbonylreste, insbesondere die Methoxycarbonyloxy-, Ethoxycarbonyloxy-, Isopropoxycarbonyloxy-, Isobutoxycarbonyloxy- und tert-Butoxycarbonylgruppe sowie die Allyloxycarbonyloxygruppe enthalten,

C_2-C_7 -Alkylaminocarbonyl und C_3-C_{13} -Dialkylaminocarbonylgruppen außer der Carbonylgruppe einen Alkylamino- bzw. Dialkylaminorest enthalten, deren C_1-C_6 -Alkylgruppen die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, wobei die Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl- und der Diisopropylaminocarbonylgruppen bevorzugt sind, und unter

Aminogruppen der Formel NR^5R^6 außer der unsubstituierten Aminogruppe auch eine der nachstehend erwähnten C_1-C_6 -

Alkylaminogruppen bzw. Di-(C₁-C₆-alkyl)aminogruppen zu verstehen sind,

C₁-C₆-Alkylamino eine der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkylgruppen enthält, insbesondere in Form der Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino- und die tert-Butylaminogruppe,

Di-(C₁-C₆-alkyl)amino am Stickstoffatom zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten C₁-C₆-Alkylgruppen trägt, insbesondere in Form der Dimethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Isopropylmethylamino-, Dibutylamino- oder tert-Butylmethyldiaminogruppe,

C₁-C₆-Acyl den Rest einer aliphatischen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Carbonsäure bedeutet, insbesondere in Form der Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Acryloyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Methacryloyl-, Cyclopropylcarbonyl-, Pentanoyl-, Pivaloyl-, Cyclobutylcarbonyl-, Hexanoyl- und der Dimethylacryloylgruppe,

C₁-C₆-Alkansulfonyl vorzugsweise die Methansulfonyl-, Ethansulfonyl-, Propansulfonyl-, Butansulfonyl-, Pentansulfonyl- und der Hexansulfonylgruppe bedeutet,

gesättigte fünf- bis siebengliedrige Heterocyclen mit ein oder zwei Heteroatomen, insbesondere Tetrahydrofuryl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Hexahydroazepinyl, Piperazinyl, Hexahydrodiazepinyl, oder Morpholinyl bedeuten,

monocyclische aromatische fünf- oder sechsgliedrige Heterocyclen mit ein bis drei Heteroatomen, insbesondere Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl bedeuten, unter

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring vorzugsweise Benzocyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydribenzocycloheptenyl, Dihydribenzocyclooctenyl oder Tetrahydribenzocyclooctenyl bedeuten, wobei unter partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen auch deren Mono- oder Dioxo-Derivate, beispielsweise die Reste des Indanons, Tetralons, Anthrons, Anthrachinons, Fluorenons, Phenanthrons, Dibenzocycloheptenons, Dihydribenzocycloheptenons oder Tetrahydribenzocyclooctenons zu verstehen sind, unter

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring beispielsweise Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Benzopyranyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Benzodi-

oxanyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Dihdropyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Dihdropyridobenzoxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl oder Dihdropyridobenzothiazepinyl sind, wobei unter partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen auch deren Mono- oder Dioxo-Derivate bzw. gegebenenfalls deren mögliche Tautomere zu verstehen sind, beispielsweise die Reste des Indolinons, Isatins, Benzoxazolons bzw. seines Tautomeren Hydroxybenzoxazol, des Benzisoxazolons, Benzothiazolons, Benzoisothiazolons und Benzimidazolons bzw. ihrer Tautomeren Hydroxybenzisoxazol, Hydroxybenzothiazol, Hydroxybenzoisothiazol und Hydroxybenzimidazol, des Indazolinons, der Oxazolopyridinone, Thiazolopyridinone, Pyrazolopyridinone und Imidazopyridinonen bzw. ihrer Tautomeren Hydroxyoxazolopyridin, Hydroxythiazolopyridine, Hydroxypyrazolopyridine und Hydroxyimidazopyridine, die Reste des Chromanons, Chromons, Chinolinons, Dihydrochinolinons, Tetrahydrocarbazolons, Acridons, der Dihydrodibenzoxepinone, Benzocycloheptathiophenone, Dihydrothienobenzothiepinone, Dihydrodibenzothiepinone, Dihydrodibenzazepinone, Benzocycloheptapyridinone, Dihdropyridobenzoxazepinone, Dihydrodibenzothiazepinone und der Dihdropyridobenzothiazepinone,

gesättigte oder ungesättigte monocyclische, vier- bis achtgliedrige Heterocyclen, als Gruppierung —NR¹²R¹⁴, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus N und/oder S und/oder O

enthalten können, beispielsweise Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, (1H)Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, (1H)Tetrahydroazepin, Octahydroazocin, Pyrazolidin, Piperazin, Hexahydriediazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, Thiomorpholin oder Thiomorpholin-1,1-dioxid darstellen,

gesättigte oder ungesättigte bi- oder tricyclische, anellierte oder überbrückte Heterocyclen als Gruppierung

—NR¹²R¹⁴, mit 8 bis 16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder S und/oder O enthalten können, beispielsweise 5-Aza-bicyclo[2.1.1]hexan, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]heptan, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroiso-chinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzoxazin, (4H)-Dihydrobenothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Dihydroacridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (10H)-Phenoxazin, (10H)-Phenothiazin, (5H)-Dibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzazepin, (5H)-Octahydrodibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin, (11H)-Dihydrodibenz[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepin oder (5H)-Tetrahydrodibenzazocin, sowie die übrigen

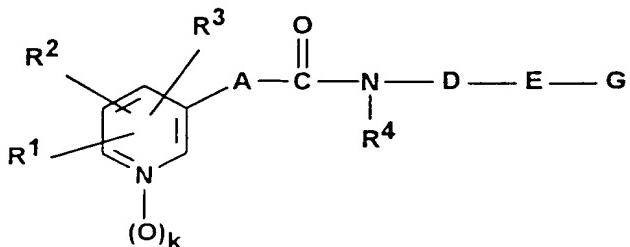
Tautomere im Falle der Substitution des Heterocyclus als solchem oder in einem annelierten Ringsystem durch freie

Hydroxy-, Mercapto- und/oder Aminogruppen, und die

Stereoisomeren, wie gegebenenfalls cis/trans-Isomere, endo/exo-Isomere, optische Isomere wie Enantiomere, Diastereomere als reine Isomere oder in Form von Mischungen bzw. racemischer Gemische sowie die pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, wobei als Additionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren die Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate, als Additionssalze organischer Säuren die Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate bevorzugt sind.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R^1 bedeutet Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl,

Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Benzyloxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy,
C₁-C₄-Alkylthio, C₂-C₅-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl,
C₃-C₉-Dialkylaminocarbonyl, Carboxy, Phenyl, Phenoxy,
Pyridyloxy oder NR⁵R⁶, wobei

R⁵ und

R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff
und C₁-C₆-Alkyl,

R² bedeutet Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Trifluor-
methyl oder Hydroxy, wobei

R¹ und R², falls sie benachbart sind, gegebenenfalls eine
Brücke bilden, die aus der Gruppe der Brückenglieder -
(CH₂)₄- und -(CH=CH)₂- und -CH₂O-CR⁷R⁸-O- ausgewählt
sind, wobei

R⁷ und

R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl be-
deuten können,

R³ ist aus Wasserstoff, Halogen und C₁-C₆-Alkyl und

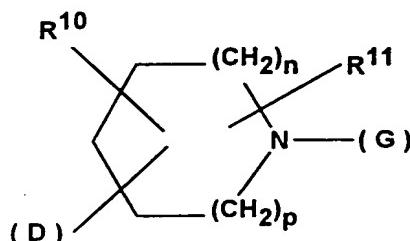
R⁴ ist aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl,
Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Benzyloxy ausgewählt,

k bedeutet 0 oder 1,

- A C_2-C_6 -Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C_1-C_3 -Alkyl, Hydroxy, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder
- C_4-C_6 -Alkadienylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach durch C_1-C_3 -Alkyl, Fluor, Cyan oder Phenyl substituiert ist, oder
- 1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch C_1-C_3 -Alkyl, Fluor oder Cyan substituiert ist, sowie
- Ethinylene,
- D ist aus C_1-C_{10} -Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1-C_3 -Alkyl oder Hydroxy substituiert ist,
- C_2-C_{10} -Alkenylen, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1-C_3 -Alkyl oder Hydroxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann oder
- C_3-C_{10} -Alkinylene ausgewählt, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1-C_3 -Alkyl oder Hydroxy substituiert ist, sowie
- aus C_1-C_{10} -Alkylen, C_2-C_{10} -Alkenylen oder C_3-C_{10} -Alkinylene ausgewählt sein kann, in denen ein bis drei Methyleneneinheiten durch O, S, NR^9 , CO, SO oder SO_2 isoster ersetzt sind, wobei

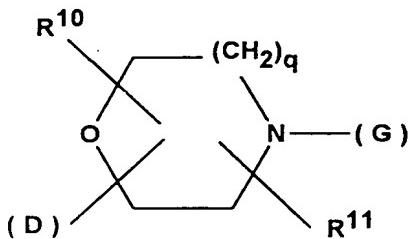
R^9 Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₆-Acyl oder Methansulfonyl bedeutet,

E bedeutet



(E1)

oder



(E2)

wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und p können unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten, daß n + p ≤ 4 ist,

q 2 oder 3 bedeutet,

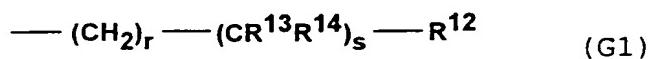
R^{10} ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, Carboxy oder C₂-C₇-Alkoxycarbonyl ausgewählt und

R^{11} ist aus Wasserstoff oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe ausgewählt,

G ist aus Wasserstoff

G1, G2, G3, G4 und G5 ausgewählt, wobei

G1 den Rest



darstellt, worin

r 0, 1 oder 2 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R^{12} ist ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,

Benzyl, Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierte bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aroma-

tischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

R¹³ weist die gleichen Bedeutungen wie R¹² auf, ist aber davon unabhängig ausgewählt,

R¹⁴ ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

monocyclischen aromatischen fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclen, die ein bis drei Heteroatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O enthalten können und entweder direkt oder über eine Methylengruppe gebunden sind,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten carbocyclischen Ringsystemen mit 8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

anellierten bi- und tricyclischen aromatischen oder partiell hydrierten heterocyclischen Ringsystemen mit

8 bis 16 Ringatomen und mindestens einem aromatischen Ring, wobei ein bis drei Ringatome aus der Gruppe N und/oder S und/oder O ausgewählt sein können und die Verknüpfung entweder über einen aromatischen oder einen hydrierten Ring und entweder direkt oder über eine Methylengruppe erfolgen kann,

G2 ist aus den Resten



und



ausgewählt,

wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung



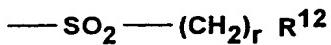
auch ein über das Stickstoffatom verbundener Stickstoffheterocyclus sein kann, ausgewählt aus

gesättigten oder ungesättigten monocyclischen, vier- bis achtgliedrigen Heterocyclen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O, oder

gesättigten oder ungesättigten bi- oder tricyclischen, anellierte oder überbrückten Heterocyclen mit 8 bis

16 Ringatomen, die neben dem essentiellen Stickstoffatom ggf. noch ein oder zwei weitere Heteroatome enthalten können ausgewählt aus N und/oder S und/oder O,

G3 bedeutet den Rest



(G3),

G4 bedeutet den Rest



(G4),

wobei

Ar^1 und

Ar^2 unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind,

G5 bedeutet den Rest



(G5)

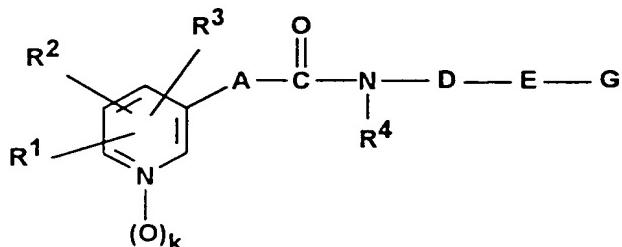
wobei

R^{15} Trifluormethyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Alkenyloxy oder Benzyloxy bedeutet und

aromatische Ringsysteme in den Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , Ar^1 und Ar^2 bzw. in dem Ringsystem $-\text{NR}^{12}\text{R}^{14}$ unabhängig voneinander ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe

Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, das gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxy-carbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino tragen können, wobei zwei benachbarte Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem über eine Methylendioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)



bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

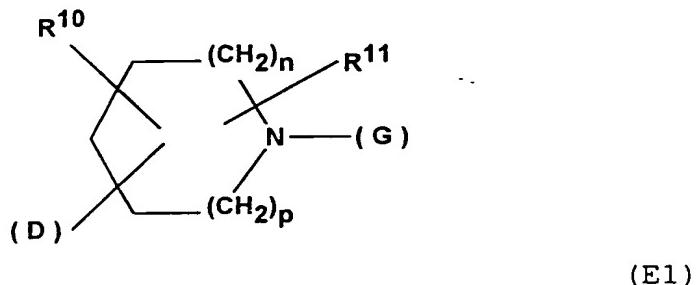
R¹ bedeutet Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Ethylthio, Methoxy-carbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Carboxy, und Phenoxy,

- R² bedeutet Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Hydroxy,
- R³ bedeutet Wasserstoff oder Halogen,
- R⁴ ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy ausgewählt,
- k bedeutet 0 oder 1,
- A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy oder Fluor substituiert ist, oder
C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenfalls durch C₁-C₃-Alkyl oder 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist, oder
1,3,5-Hexatrienylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, sowie
- D bedeutet C₁-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist,
C₂-C₈-Alkenylen, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,
C₃-C₈-Alkinylene, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist, sowie

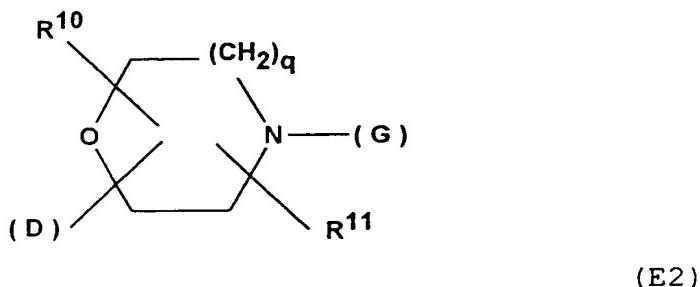
19.06.96

C_1-C_8 -Alkylen, C_2-C_8 -Alkenylen oder C_3-C_8 -Alkinylen, in denen ein bis drei Methyleneneinheiten durch O, S, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃), CO, SO oder SO₂ isoster ersetzt sind,

E bedeutet



oder



wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und

p können unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten, daß $n + p \leq 3$ ist,

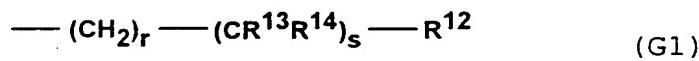
q bedeutet 2 oder 3,

R^{10} ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Hydroxymethyl und

R^{11} ist aus Wasserstoff oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe ausgewählt,

G bedeutet Wasserstoff oder
G1, G2, G3, G4 und G5, wobei

G1 den Rest



darstellt, worin

r 0, 1 oder 2 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R^{12} ist ausgewählt aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Benzcyclobutyl, Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Oxotetrahydronaphthyl, Biphenylenyl, Fluorenyl, Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Phenanthryl, Dihydrophenanthryl, Oxodihydrophenanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Oxodibenzocycloheptenyl, Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxodihydridobenzocycloheptenyl, Dihydridobenzocyclooctenyl, Tetrahydridobenzocyclooctenyl und Oxotetrahydridobenzocyclooctenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl, Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoxazolinyl, Benzisoxazolyl, Oxobenzisoxazolinyl, Benzothiazolyl, Oxobenzothiazolinyl, Benzoisothiazolyl, Oxobenzoisothiazolinyl, Benzimidazolyl, Oxobenzimidazolinyl, Indazolyl, Oxoindazolinyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl, Pyrazolopyridyl, Oxodihydropyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolyl, Oxo-tetrahydrochinolinyl, Benzodioxanyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Oxotetrahydrocarbazolyl, Pyridoindolyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Oxodihydrodibenzoxepinyl, Benzo-cycloheptathienyl, Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Oxodihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxodihydrodibenzothiepinyl, Octahydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Oxo-dihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzo-cycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Dihydro-pyridobenzodiazepinyl, Dihydrodibenzoxazepinyl, Di-hydropyridobenzoxepinyl, Dihydropyridobenzoxazepinyl,

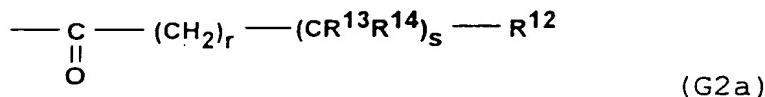
Oxodihydropyridobenzoxazepinyl, Dihydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl, Dihydriopyridobenzothiazepinyl, Oxodihydropyridobenzothiazepinyl,

R^{13} weist die gleichen Bedeutungen wie R^{12} auf, ist aber davon unabhängig ausgewählt,

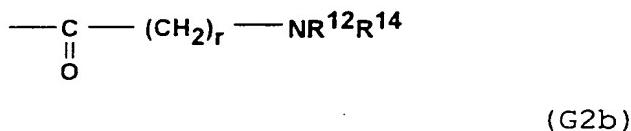
R^{14} ist ausgewählt aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Benzfuryl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl,

G2 ist aus den Resten



und



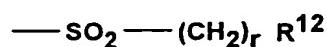
ausgewählt,

wobei die Substituenten R^{12} und R^{14} die vorstehende Bedeutung haben können, oder die Gruppierung

—NR¹²R¹⁴

den über das Stickstoffatom verbundenen Ring des Azetidins darstellt, des Pyrrolidins, Piperidins, (1H)-Tetrahydropyridins, Hexahydroazepins, (1H)-Tetrahydroazepins, Octahydroazocins, Pyrazolidins, Piperazines, Hexahydrodiazepins, Morpholins, Hexahydrooxazepins, Thiomorpholins, Thiomorpholin-1,1-dioxids, des 5-Aza-bicyclo[2.1.1]hexans, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]heptans, 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptans, 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]-heptans, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octans, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octans, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octans, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]nonans, des Indolins, Isoindolins, (1H)-Dihydrochinolins, (1H)-Tetrahydrochinolins, (2H)-Tetrahydroisochinolins, (1H)-Tetrahydrochinoxalins, (4H)-Dihydrobenzoxazins, (4H)-Dihydrobenzothiazins, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepins, (1H)-Tetrahydrobenzo[c]azepins, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepins, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepins, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepins, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indols, (10H)-Dihydroacridins, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanons, (10H)-Phenoxazins, (10H)-Phenothiazins, (5H)-Dibenzazepins, (5H)-Dihydrodibenzazepins, (5H)-Octahydrodibenzazepins, (5H)-Dihydrodibenzodiazepins, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepins, (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]thiazepins, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxazepins, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]thiazepins oder (5H)-Tetrahydrodibenzazocins,

G3 bedeutet den Rest



(G3),

G4 bedeutet den Rest



(G4),

wobei

Ar¹ und

Ar² unabhängig voneinander aus Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl ausgewählt sind,

G5 bedeutet den Rest



(G5),

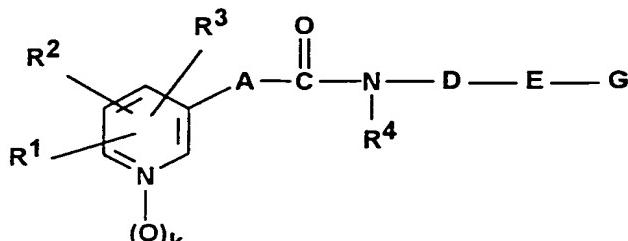
wobei

R¹⁵ Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy oder Benzyloxy bedeutet und

aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander substituiert sein können durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy, das ganz oder teilweise durch Fluor

substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino, Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino tragen können, wobei zwei benachbarte Gruppen mit einer Methylendioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy oder Methoxycarbonyl,

R² bedeutet Wasserstoff oder Halogen,

R³ bedeutet Wasserstoff,

R⁴ ist aus Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder Hydroxy ausgewählt,

k bedeutet 0 oder 1,

A C₂-C₆-Alkenylen bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hydroxy oder Fluor substituiert ist, oder

C₄-C₆-Alkadienylen bedeutet, das gegebenfalls durch 1 oder 2 Fluoratome substituiert ist, oder

1,3,5-Hexatrienylen,

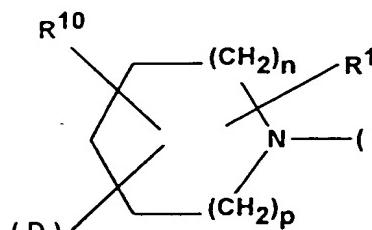
D bedeutet

C₂-C₈-Alkylen, das gegebenenfalls durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist,

C₂-C₈-Alkenylen, das gegebenenfalls durch Methyl oder Hydroxy substituiert ist, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann, oder

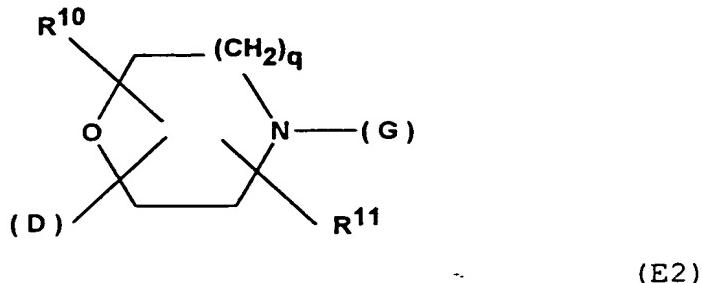
C₂-C₈-Alkylen, C₂-C₈-Alkenylen, worin ein bis drei Methyleneinheiten durch O, NH, N(CH₃), N(COCH₃), N(SO₂CH₃) oder CO isoster ersetzt sind,

E ist aus den Resten



(E1)

oder



ausgewählt, wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

n und p unabhängig voneinander 0, 1, 2, oder 3 mit der Maßgabe bedeuten können, daß $n + p \leq 3$ ist und

$q = 2$ bedeutet,

R^{10} bedeutet Wasserstoff, Methyl oder Hydroxyl und

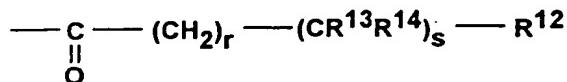
R^{11} bedeutet Wasserstoff oder eine zum Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe,

G ist aus Wasserstoff, C₃-C₈-Cycloalkyl, Methoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Trifluoracetyl, Diphenylphosphinoyl oder den Resten



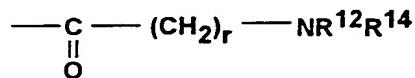
(G1)

und



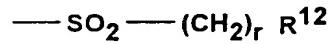
(G2a)

und



(G2b)

und



(G3)

ausgewählt, worin

r 0 bis 2 und

s 0 oder 1 bedeuten,

 R^{12} bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indanyl, Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl,

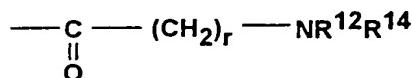
Tetrahydronaphthyl, Oxotetrahydronaphthyl, Fluorenyl,
Oxofluorenyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl,
Dioxodihydroanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Oxodibenzocycloheptenyl,
Dihydrodibenzocycloheptenyl, Oxo-dihydrodibenzocycloheptenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl,
Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
Isothiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl,
Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl,
Pyrimidinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Dihydrobenzofuryl,
Benzothienyl, Dihydrobenzothienyl,
Indolyl, Indolinyl, Oxoindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoazolyl,
Oxobenzoxazolinyl, Benzisoxazolyl, Oxobenzisoxazolinyl,
Benzothiazolyl, Oxobenzthiazolinyl, Benzoisothiazolyl,
Oxobenzoisothiazolinyl, Benzimidazolyl,
Oxobenzimidazolinyl, Benzofurazanyl, Benzothiadiazolyl,
Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl,
Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl,
Isothiazolopyridyl, Imidazopyridyl, Oxodihydroimidazopyridyl,
Pyrazolopyridyl, Thienopyrimidinyl,
Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl,
Isochinolyl, Dihydrochinolyl, Oxodihydrochinolinyl,
Benzodioxanyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Naphthyridinyl,
Carbazolyl, Tetrahydrocarbazolyl, Oxotetrahydrocarbazolyl,
Pyridoindolyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl,
Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Benzocycloheptathienyl,
Oxobenzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl,
Oxodihydrothienobenzothiepinyl Dihydrodibenzothiepinyl,
Oxodihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl,
Oxodihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzocycloheptapyridyl, Oxo-

benzocycloheptapyridyl, Dihydropyridobenzoxepinyl, Di-hydrodibenzothiazepinyl, Oxodihydrodibenzothiazepinyl,

R¹³ bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

R¹⁴ ist aus Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl, Phenyl, direkt oder über eine Methylenegruppe gebundenes, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Benzo-furyl, Benzothienyl, Indolyl, Indolinyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl ausgewählt, wobei in der Formel

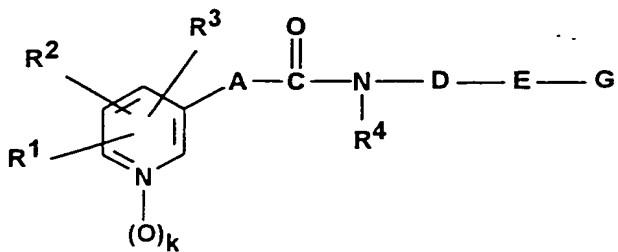


(G2b)

—NR¹²R¹⁴ auch ausgewählt sein kann aus Pyrrolidin, Piperidin, (1H)-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, Octahydroazocin, Piperazin, Hexahydrodiazepin, Morpholin, Hexahydrooxazepin, 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan, 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan, 8-Azabicyclo[3.2.1]octan, 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrochinoxalin, (4H)-Dihydrobenzoxazin, (4H)-Dihydrobenzothiazin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]aze-pin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydro-benzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol, (10H)-Di-hydroacridin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (5H)-Di-

hydrodibenzazepin, (5H)-Dihydrodibenzodiazepin,
 (11H)-Dihydrodibenzo[b,e]oxazepin, (11H)-Dihydrodi-
 benzo[b,e]thiazepin, (10H)-Dihydrodibenzo[b,f]oxaze-
 pin oder (5H)-Tetrahydrodibenzazocin.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
 gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)



bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R^1 bedeutet Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl,
 Trifluormethyl oder Hydroxy,

R^2 und

R^3 bedeuten Wasserstoff,

R^4 bedeutet Wasserstoff oder Hydroxy,

k bedeutet 0 oder 1,

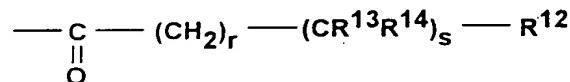
A ist aus C_2-C_4 -Alkenylen, das gegebenenfalls durch
 Fluor substituiert ist, ausgewählt,

- D ist aus C₂-C₆-Alkylen, C₂-C₆-Alkenylen, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann, und C₂-C₆-Alkylen und C₂-C₆-Alkenylen ausgewählt, worin jeweils eine Methyleneneinheit durch O, NH, N(CH₃) oder CO oder eine Ethylenegruppe durch NH-CO bzw. CO-NH oder eine Propylenegruppe durch NH-CO-O bzw. O-CO-NH isoster ersetzt ist,
- E ist aus Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Hexahydroazepin, Morpholin und Hexahydro-1,4-oxazepin ausgewählt, wobei der heterocyclische Ring ggf. benachbart zu dem Stickstoffatom durch eine Oxo-gruppe substituiert sein kann,
- G ist aus Wasserstoff, tert-Butoxycarbonyl, Diphenylphosphinoyl, oder einem der Reste



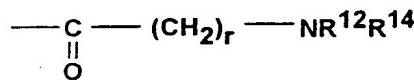
(G1)

und



(G2a)

und



(G2b)

und



(G3)

ausgewählt, wobei

r 0 oder 1 und

s 0 oder 1 bedeuten,

R¹² bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Indenyl, Oxoindanyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Fluorenlyl, Oxofluorenlyl, Anthryl, Dihydroanthryl, Oxodihydroanthryl, Dioxodihydroanthryl, Dibenzocycloheptenyl, Dihydridobenzocycloheptenyl,

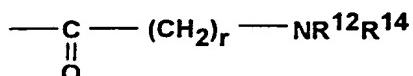
direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Imidazothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Oxindolinyl, Dioxoindolinyl, Benzoxazolyl, Oxobenzoxazolinyl, Benzothiazolyl, Oxobenzthiazolinyl, Benzimidazolyl, Oxobenzimidazolinyl, Benzofurazanyl, Benzotriazolyl, Oxazolopyridyl, Oxodihydrooxazolopyridyl, Thiazolopyridyl, Oxodihydrothiazolopyridyl, Chromanyl, Chromanonyl, Benzopyranyl, Chromonyl, Chinolyl, Isochinolyl, Oxodihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolyl, Oxo-tetrahydrochinolinyl, Benzodioxanyl, Chinazolinyl, Acridinyl, Oxodihydroacridinyl, Phenothiazinyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Benzocycloheptathienyl, Dihydrothienobenzothiepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl, Oxo-dihydrodibenzothiepinyl, Dihydrodibenzazepinyl, Oxo-dihydrodibenzazepinyl, Octahydrodibenzazepinyl, Benzo-cycloheptapyridyl, Oxobenzocycloheptapyridyl, Dihydro-dibenzothiazepinyl,

R^{13} bedeutet Wasserstoff, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

R^{14} bedeutet Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Benzyl oder Phenyl,

direkt oder über eine Methylengruppe gebundenes Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Chromanyl, Chinolyl oder Tetrahydrochinolyl,

wobei in der Formel



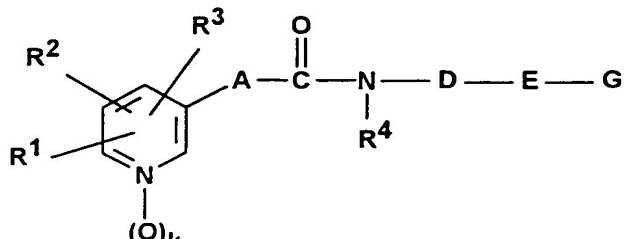
(G2b)

$\text{---NR}^{12}\text{R}^{14}$ ausgewählt sein kann aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Morpholin, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan, Indolin, Isoindolin, (1H)-Dihydrochinolin, (1H)-Tetrahydrochinolin, (2H)-Tetrahydroisochinolin, (1H)-Tetrahydrobenzo[b]azepin, (1H)-Tetrahydrobenzo[d]azepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]oxazepin, (5H)-Tetrahydrobenzo[b]thiazepin, 1,2,3,4-Tetrahydroacridanon, (5H)-Dihydrodibenzazepin, (11H)-Dihydrodibenz[b,e]oxazepin oder (11H)-Dihydrodibenz[b,e]thiazepin,

wobei aromatische Ringsysteme in den Substituenten unabhängig voneinander durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy,

das ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino tragen kann, wobei zwei benachbarte Gruppen am aromatischen Ring oder Ringsystem über eine Methylenedioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)



(I)

bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Wasserstoff, Fluor, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxy,

R² und

R³ bedeuten Wasserstoff,

R⁴ bedeutet Wasserstoff oder Hydroxy,

k bedeutet 0,

- A bedeutet Ethenylen (Vinylen) oder 1,3-Butadienylen,
- D ist aus C₂-C₆-Alkylen oder C₂-C₆-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring E erfolgen kann,
- E ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin oder Morpholin ausgewählt,
- G ist aus Benzyl, Phenethyl, Fluorenylmethyl, Anthrylmethyl, Diphenylmethyl, Fluorenyl oder Dihydrodibenzocycloheptenyl ausgewählt,
Furylmethyl, Thienylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridylmethyl, Benzothienylmethyl, Chinolylmethyl, Phenylthienylmethyl, Phenyl-pyridylmethyl, Dihydrodibenzoxepinyl, Dihydrodibenzothiepinyl,
Acetyl, Pivaloyl, Phenylacetyl, Diphenylacetyl, Diphenylpropionyl, Naphthylacetyl, Benzoyl, Naphthoyl, Anthrylcarbonyl, Oxofluorenylcarbonyl, Oxodihydroanthrylcarbonyl oder Dioxodihydroanthrylcarbonyl,
Furoyl, Pyridylcarbonyl, Chromonylcarbonyl, Chinalylicarbonyl,
Naphthylaminocarbonyl, Dibenzylaminocarbonyl, Benzylphenylaminocarbonyl, Diphenylaminocarbonyl, Indolinyl-1-carbonyl, Dihydrodibenzazepin-N-carbonyl, Tetrahydrochinolinyl-N-carbonyl, Tetrahydrobenzo[b]azepinyl-N-carbonyl,
Methansulfonyl, p-Toluolsulfonyl, Naphthylsulfonyl, Chinolinsulfonyl und

Diphenylphosphinoyl,

wobei aromatische Ringsysteme unabhängig voneinander durch ein bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Trifluormethyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy, das ganz oder teilweise durch Fluor substituiert sein kann, Benzyloxy, Phenoxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Nitro, Amino, Mono-C₁-C₆-alkylamino oder Di-(C₁-C₆-alkyl)-amino, wobei zwei benachbarte Gruppen über eine Methylendioxybrücke einen zusätzlichen Ring bilden können.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

N-[4-(1-Methylsulfonylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-[1-(2-Naphthylsulfonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[4-[1-(1-Naphthylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylaminocarbonyl-piperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-{4-[1-(10,11-Dihydrodibenzo[b,f]azepin-5-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid oder

N-[4-(1-Diphenylphosphinoyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid

bzw. als pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz davon vorliegt.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

N-[4-(1-Acetyl piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-{4-[1-(3,3-Diphenylpropionyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[4-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid oder

N-{4-[1-(9-Oxo-9H-fluoren-4-yl-carbonyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid

bzw. als pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz davon vorliegt.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

N-{4-[1-(Phenylpyridin-3-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-{4-[1-(Phenylpyridin-4-yl-methyl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-{4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid oder

N-{4-[1-(6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-piperidin-4-yl]-butyl}-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid

bzw. als pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz davon vorliegt.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

N-[7-(1-Diphenylmethyldipiperidin-4-yl)-heptyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[8-(1-Diphenylmethyldipiperidin-4-yl)-octyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid,

N-[3-(1-Diphenylmethyldipiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-

(pyridin-3-yl)-acrylamid oder

N-[3-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-propyl]-3-(pyridin-3-yl)-acrylamid

bzw. als pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz davon vorliegt.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

N-[2-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

N-[4-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-butyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid,

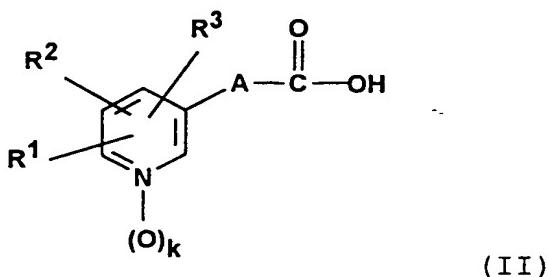
N-[5-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-pentyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid oder

N-[6-(1-Diphenylmethylpiperidin-4-yl)-hexyl]-5-(pyridin-3-yl)-2,4-pentadiensäureamid

bzw. als pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz davon vorliegt.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß entweder

- (a) Carbonsäuren der Formel (II),



in denen R^1 , R^2 , R^3 , A und k die oben angegebene Bedeutung haben, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der Formel (III) umgesetzt werden,



worin D , E , G und R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 8 gegebenen Bedeutungen aufweisen oder

- (b) Verbindungen der Formel (I), worin G Wasserstoff bedeutet mit einer Verbindung der Formel (IV)



in der G die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff aufweist und L

eine geeignete Abgangsgruppe oder reaktive Gruppe darstellt, wobei die Art der speziellen Abgangs- oder reaktiven Gruppe L sowie der Reaktionsbedingungen von der Natur des Restes G abhängig sind, oder

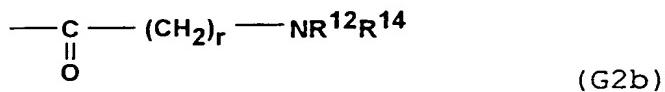
- (c) Verbindungen der Formel (I), in denen G mit Ausnahme von Wasserstoff die Bedeutung von G1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 aufweist, in der Weise hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel bzw. Arylierungsmittel der Formel (IV) gemäß vorstehender Variante (b) umgesetzt werden, worin G ein definitionsgemäßer Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylrest ist und die Austrittsgruppe L ein reaktives Derivat eines Alkohols, beispielsweise ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder ein Sulfonsäureester, wie beispielsweise eine Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy- oder m-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe oder eine reaktive Gruppe L eine Epoxidgruppe sein kann,
- (d) Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Acyl-, Carbamoyl-, Sulfonyl- oder einen Phosphinoylrest gemäß vorstehender Definition darstellt, in der Weise hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff bedeutet, mit einer Carbon-, Carbamino-, Sulfon- bzw. Phosphinsäure der Formel (V),



worin G einen definitionsgemäßen Acyl-, Carbamoyl-, Sulfonyl- oder Phosphinoylrest bedeutet,

oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umsetzt wobei als bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren bzw. Sulfonsäuren (V) symmetrische oder unsymmetrische Carbonsäureanhydride bzw. Sulfonsäureanhydride oder Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurehalogenide, insbesondere Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurechloride, und als bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbaminsäuren bzw. Phosphinsäuren die Carbamoylhalogenide bzw. Phosphinoylhalogenide, insbesondere Carbaminsäure- bzw. Phosphinsäurechloride eingesetzt werden und die Umsetzung der Säuren (V) bzw. ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen (I), in denen G Wasserstoff ist, vorzugsweise in Gegenwart von Hilfsbasen in Lösemitteln und unter den in der Verfahrensvariante (a) angegebenen Bedingungen erfolgt oder

- (e) Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Carbamoylrest gemäß der Definition (G2b) in Form der Gruppierung



worin r = 0 bedeutet,

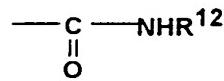
in der Weise hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in welchen G Wasserstoff ist, mit einem Carbonylgruppenüberträger zu einem Zwischenprodukt umgesetzt werden und letzteres direkt ohne dessen Reini-

gung oder vorherige Isolierung mit einem primären oder sekundären Amin der Formel (VI)



zur Reaktion gebracht wird, worin R^{12} und R^{14} bzw. die Gruppierung $—\text{NR}^{12}\text{R}^{14}$ die Bedeutungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 aufweisen, zur Reaktion gebracht werden, wobei als besonders reaktive Carbonylgruppenüberträger Kohlensäuretrichlormethylester (Triphosgen) und Carbonyldiimidazol eingesetzt werden und die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I), in der G Wasserstoff bedeutet, mit Triphosgen bzw. Carbonyldiimidazol bevorzugt in einem absoluten, inerten Lösemittel in Gegenwart eines tertiären organischen Amins als Hilfsbase dergestalt durchgeführt wird, daß die Lösung der Verbindungen (I) und der Hilfsbase langsam zu der Lösung einer äquivalenten Menge des Carbonylgruppenüberträgers hinzugegeben wird, oder

- (f) Verbindungen der Formel (I), in denen G einen Carbamoylrest gemäß der Definition G2 mit $r = 0$ und $\text{R}^{14} =$ Wasserstoff als Gruppierung



in der Weise hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in welchen G Wasserstoff ist, mit einem Isocyanat der Formel (VII),



(VII)

worin R^{12} die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen aufweist, zur Reaktion gebracht werden, wobei die Umsetzung der Verbindungen der Formel (I), in denen G Wasserstoff ist, mit den Isocyanaten der Formel (VII) bevorzugt in einem absoluten, inerten Lösemittel, wie beispielsweise einem Kohlenwasserstoff wie Pentan, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, oder Xylol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen, einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan), einem Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, oder einem polaren aprotischen Lösemittel wie Formamid oder Dimethylformamid bzw. deren Gemischen erfolgt und die Reaktionstemperaturen im Bereich von -20°C bis 150°C liegen, bevorzugt jedoch im Bereich von 20°C bis 100°C variieren können, oder

- (g) Verbindungen der Formel (I), in denen R^4 einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Cycloalkylrest gemäß vorstehender Definition bedeutet, in der Weise hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (I), in denen R^4 Wasserstoff bedeutet, mit einem geeignetem Alkylierungsmittel der Formel (VIII)



(VIII)

umgesetzt werden, in der R⁴ einen definitionsgemäßen Alkyl, Alkenyl, Alkinyl- oder Cycloalkylrest und L eine geeignete Abgangsgruppe darstellen, beispielsweise ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder einen Sulfonsäureester eines Alkohols, wobei Sulfonsäureester der Formel (VIII) enthalten als Abgangsgruppe L insbesondere eine Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy- oder m-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe enthalten und die Amid-Alkylierung in Gegenwart tertiärer Aminogruppen unter Einsatz von starken Hilfsbasen wie Kalium-tert-butylat, Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Butyllithium in aprotischen, inerten Lösemitteln, beispielsweise aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Pentan, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, oder Ethern wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder polaren Lösemitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon vorgenommen wird, wobei die Reaktionstemperaturen je nach Reaktivität der Edukte zwischen -40°C und 140°C, bevorzugt zwischen -20°C und 80°C liegen können.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß gemäß Verfahrensvariante (a) als reaktive Derivate der Verbindung (II) beispielsweise deren aktivierte Ester, Anhydride, Säurehalogenide (insbesondere Säurechloride), einfache niedrige Alkylester, insbesondere der p-Nitrophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Cyanomethylester, Ester des N-Hydroxysuccinimids, N-Hydroxyphthalimids, 1-Hydroxybenzotriazols, N-Hydroxypiperidins, 2-Hydroxypyridins oder 2-Mercaptopyridins eingesetzt werden, wobei als Anhydride sowohl symmetrische Anhydride oder gemischte, beispielsweise solche aus der Reaktion mit

20.06.96

241

239

Pivaloylchlorid oder mit Chlorformaten, beispielsweise aromatische wie Chlorameisensäurephenylester, aliphatische wie Chlorameisensäurebenzylester oder aliphatische Chlorformate wie Chlorameisensäuremethylester, -ethylester oder -isobutylester verwendet werden, und die Umsetzung der Verbindungen (II) mit den Verbindungen (III) fakultativ in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin ausgeführt werden kann, wobei

im Falle der Verwendung von Carbodiimiden als Kondensationsmittel insbesondere N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxypiperidin zugesetzt werden können und

die Verbindungen der Formel (III) sowohl als freie Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Umsetzung gebracht werden können, insbesondere in Form der Salze anorganischer Säuren wie Hydrochloride, Hydrobromide oder Sulfate und die Umsetzung der Verbindungen gemäß der Formel (II), gegebenenfalls in Form ihrer reaktiven Derivate, mit den Verbindungen (III) in einem geeigneten, vorzugsweise inerten Lösungsmittel wie aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylool, halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen, oder Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether, Ethylacetat, Acetonitril oder polaren aprotischen Lösemitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon als solche in reiner Form oder als deren Gemische aus zwei oder mehreren ausgeführt werden, wobei

70.06.96

242

240

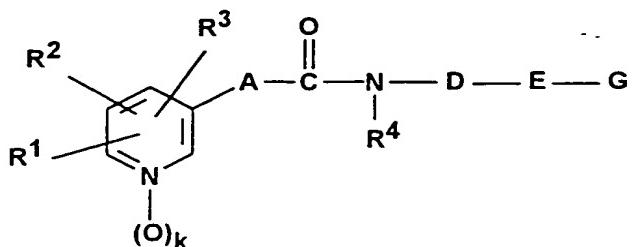
die Reaktion ggf. in Gegenwart einer Hilfsbase wie Alkali-metallcarbonaten, beispielsweise Natriumcarbonat, Kalium-carbonat, Alkalimetallhydrogencarbonaten, wie Natriumhydro-gencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder organischen Basen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin durchgeführt wird, wobei als Base ein entsprechender Überschuß an der Verbindung der Formel (III) verwendet werden kann und im Falle des Einsatzes von Verbindungen der Formel (III) in Form ihrer Säureadditionssalze die Menge der eingesetzten Hilfsbase äquivalent berücksichtigt wird und

die Reaktionstemperaturen bevorzugt zwischen -40°C und 180°C, insbesondere zwischen -10°C und 130°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels liegen.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß gemäß Verfahrensvariante (b) die Umsetzung der Verbindungen (I), in denen G Wasserstoff bedeutet, mit Verbindungen gemäß der Formel (IV) in einem inerten Lösungsmittel wie aromatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. Benzol, Toluol, Xylol, oder Ethern, z. B. in Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether, oder in Ethylacetat, Acetonitril, Ketonen wie Aceton, Ethylmethylketon, in polaren protischen Lösungsmitteln wie Alkoholen wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Glycolmonomethylether oder polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, wobei sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren von ihnen verwendet und die Umsetzungen in Gegenwart von Basen durchgeführt werden können, z.B. in Anwesenheit derselben, wie sie gemäß der Verfahrensvariante (a) nach Anspruch 15 zur Anwendung kommen können und im Falle des Einsatzes der Chloride oder Bromide

als Verbindungen (IV) ein Zusatz von Alkalimetalliodiden wie Natriumiodid, Kaliumiodid erfolgt und die Reaktionstemperaturen je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C, bevorzugt jedoch zwischen 20°C und 130°C variieren können.

17. Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin G Wasserstoff bedeutet und die übrigen Substituenten die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

18. Stoff oder Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und 17 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder in einem entsprechenden Diagnostizierverfahren.

19. Stoff oder Stoffgemisch zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit cancerostatischer oder cytostatischer oder immunsuppressiver Behandlung steht, gegebenenfalls in Verbindung mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen und/oder einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen.

20.06.96

ZUL

20. Verwendung eines oder mehrerer Stoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und 17, jedoch einschließlich (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bei den im vorstehenden Anspruch 19 genannten medizinischen Indikationen.
21. Verwendung eines oder mehrerer Stoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und 17, jedoch einschließlich (E)-3-(3-Pyridyl)-N-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-2-propenamid Hydrochlorid, für die Herstellung eines Arzneimittels zur zytostatischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
22. Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren Wirkstoffen nach einem oder mehrerer der Ansprüche 1 bis 13 und 17, gegebenenfalls in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger neben toxikologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und/oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen.
23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 1 bis 13 und 17 mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform verarbeitet wird.
24. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer festen, peroral verabreichbaren Form als Tablette, Kapsel, Dragee, gegebenenfalls in retardierter oder magensaftresistenter Form oder als flüssige, peroral verabreichbare Lösung, Suspension, Brausetablette, in

20.06.96

Form von Tabs oder Sachets, gegebenenfalls in retardierter oder, wenn möglich, in magensaftresistenter Form vorliegt.

25. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines geeigneten Injektions- oder Infusionspräparates zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen, gegebenenfalls in retardierter Form bzw. als parenterale Depotarzneiform oder Implantat vorliegt oder in die Form eines Konzentrates, Pulvers oder Lyophilisates gebracht ist und getrennt davon gegebenenfalls das parenterale Verdünnungsmittel in der Packung konfektioniert ist, wobei jeweils unmittelbar vor Gebrauch die Vermischung der beiden Komponenten miteinander oder des Wirkstoffes mit einem üblichen parenteral applizierbaren Verdünnungsmittel erfolgt.

26. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Inhalationstherapeutikums, beispielsweise in Form eines Sprays zusammen mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Treibmitteln, Träger- und Hilfsstoffen vorliegt.

27. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines transdermalen therapeutischen Systems zur systemischen Behandlung vorliegt.

28. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines gastrointestinalen therapeutischen Systems zur systemischen Behandlung vorliegt.

29. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Salbe, Suspension, Emulsion, eines Balsams oder Pflasters oder in Form einer äußerlich applizierbaren Lösung vorliegt.

30. Arzneimittel nach Anspruch 26 zur Verabreichung mittels Dosieraerosol oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung.

31. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer rektal, genital oder transurethral verabreichbaren Emulsionen, einer Lösung, einer liposomalen Lösung, eines Implantats, Suppositoriums oder einer Kapsel vorliegt.

32. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von nasalen, otologischen oder ophthalmologischen Zubereitungen vorliegt.

33. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 22 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß es als bukkal applizierbare Form vorliegt.

34. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 22 und 24 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosiereinheit zur Einzelverabreichung 0,01 bis 2,0 mg oder 0,1-10 oder 20 mg Wirkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 13 und 17 enthält.

35. Arzneimittel nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünner ein Treibgasaerosol ist.

36. Arzneimittel nach Anspruch 26 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan bzw. Propan, Butan oder Dimethylether oder deren Gemische ist.

37. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 26, 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Treigasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthält.

20.06.96 247

245

38. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 22 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß es als Trockenpulver-Dosierformulierung Glucose und/oder Lactose enthält.

39. Stoff oder Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutische Anwendung in Zusammenhang mit der Kombination mit einem weiteren Zytostatikum oder Immunsuppressivum steht.

40. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 22 und 24 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß es in Kombination mit einem weiteren Zytostatikum oder Immunsuppressivum, gegebenenfalls in Form getrennter Dosiereinheiten in der Arzneipackung, vorliegt.

20.06.96

248

246

APPENDIX

Anspruch für das Verfahren im US-Patent Office zur Übersetzung, gegebenenfalls für eine PCT-Anmeldung:

41. Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stoff oder ein Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und 17 zur cytostatischen, cancerostatischen oder immunsuppressiven Behandlung oder als Diagnostikum eingesetzt wird.

Anspruchsformulierung für das Verfahren

im DPA

Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I), bei der zytostatischen bzw. cancerostatischen oder immunomodulatorischen bzw. immunsuppressiven Behandlung, gegebenenfalls in Kombination mit einem weiteren Zytostatikum oder Immunsuppressivum.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**

- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (EXPTO)